

ACTION ANALGÉSIQUE CARACTÉRISATION DÉTERMINATION QUANTITATIVE ⁽¹⁾

PAR

Mme **L. BUCHEL** et Mlle **Jeanne LÉVY**

Les analgésiques, ou médicaments de la douleur, ont eu longtemps comme uniques représentants la morphine et ses dérivés.

Étant donné l'importance attribuée en clinique à cette catégorie de substances on conçoit facilement les efforts accomplis par les chimistes d'une part pour préciser la constitution de la morphine, analgésique type, d'autre part pour préparer des dérivés de la morphine encore plus actifs, ou ne présentant pas certains de ses inconvénients tels que l'accoutumance et l'état de besoin (abstinence), enfin pour découvrir de nouvelles substances synthétiques douées d'action analgésique.

Les chimistes préparèrent des substances qui, chez les homéothermes, permettent de lutter contre la fièvre et sont douées, en outre, d'une action sur certains centres de perception douloureuse dont ils suspendraient temporairement le fonctionnement. L'action analgésique de ces médicaments semble cependant limitée aux céphalées, migraines, douleurs musculaires et rhumatismales, et l'on peut se demander s'il s'agit d'une analgésie réelle. Trois types de médicaments font partie du groupe des antithermiques analgésiques : 1° l'antipyrine et son dérivé diméthylaminé, le pyramidon, trois fois plus actif que l'antipyrine ; 2° l'acide acétylsalicylique ou aspirine ; 3° la phénacétine ou acétylphénétidine.

Ultérieurement furent synthétisés des dérivés de l'acide pipéridino-carboxylique, en particulier le N-méthylphénylpipéridino-carboxylate d'éthyle (dolosal, péthidine, démérol, dolantine) et certains dérivés du diphenyl-2- β -éthanol auxquels DODDS, LAWSON et WILLIAMS accordent d'abord une action analgésique (1944 *b*) dont ils doutèrent ultérieurement (DODDS, LAWSON, SIMPSON et WILLIAMS, 1945).

Les analgésiques se différencient des anesthésiques généraux parce qu'ils n'abolissent pas la conscience, mais seulement la sensibilité consciente : ils se

(1) Communication faite à la séance de la Société d'Anesthésie et d'Analgésie le 18 mars 1948.

différencient des hypnotiques qui agissent électivement, directement ou indirectement, sur les centres de sommeil ou de veille.

Les analgésiques n'exercent pas une action uniforme sur toutes les parties du système nerveux central des vertébrés. La sensibilité à la morphine, en particulier, augmente avec le développement du cerveau. Il faut donner à une grenouille, pour avoir un effet typique, 200 à 600 fois la dose thérapeutique chez l'homme. L'effet sur le système nerveux central des invertébrés, variable selon les animaux et les doses, se caractérise par deux actions principales : l'une dépressive, l'autre convulsivante :

1° L'action dépressive sur le système nerveux central se manifeste surtout chez l'homme et certains animaux, chiens, rats. L'action élective a pour effet l'abolition de la sensibilité consciente et aboutit à la disparition, plus ou moins profonde, plus ou moins longue, de la douleur. A côté d'elle se manifeste toute une série d'actions secondaires sur le vomissement, la toux, la respiration, etc...

2° L'action convulsivante est d'origine excito-médullaire. Elle se manifeste déjà aux doses faibles chez les animaux non narcotisables (chat, cheval) ou seulement aux doses fortes chez les animaux narcotisables (rat, souris, oiseaux).

Dès que l'on chercha à créer de nouveaux analgésiques, la nécessité de mesurer l'intensité de leur action s'imposa aux pharmacologues. Ce problème était d'autant plus délicat que le mode d'action des analgésiques est moins bien défini. Il fut l'objet d'approximations successives que nous décrirons dans la première partie de ce travail, réservant la deuxième partie à la description du test que nous proposons, pour caractériser l'action analgésique.

* * *

TECHNIQUES EXPÉRIMENTALES CONNUES POUR LA DÉTERMINATION DU POUVOIR ANALGÉSIQUE

Quelles sont les méthodes expérimentales proposées pour la détermination du pouvoir analgésique des substances luttant contre la douleur ? La douleur est un phénomène subjectif et il parut tout d'abord impossible de l'étudier autrement que chez l'homme. Les premiers essais utilisèrent l'homme malade atteint de douleurs plus ou moins intenses. Les résultats ainsi obtenus, concernant en particulier la classification, selon leur activité analgésique, de différents dérivés de la morphine, sont divergents suivant les auteurs. Ces divergences tiennent à l'imperfection des méthodes. Il est en effet très difficile, pour comparer deux produits entre eux, de trouver deux personnes qui répondent à la douleur exactement de la même façon ; de même qu'il est presque impossible, pratiquement, d'être en présence de deux états douloureux ayant exactement la même origine et le même degré d'intensité.

MACHT, HERMAN et LÉVY (1916), s'étant rendu compte de toutes ces difficultés, s'adressent à l'homme sain, chez lequel ils déterminent la réponse à la douleur provoquée par une excitation électrique à la surface de la peau. L'excitation la plus faible qui provoque une sensation douloureuse correspond au seuil de la douleur. Ce seuil se trouve plus ou moins élevé sous l'influence des analgésiques. Cette méthode quantitative ne s'applique cependant qu'à l'analgésie cutanée, elle ne peut servir à mesurer des actions analgésiques luttant contre des douleurs plus profondes. Elle a permis aux auteurs de constater que parmi les alcaloïdes de l'opium c'est la morphine qui est la plus active, ensuite viennent, la codéine, la narcotine, la narcéine et la thébaine.

SEEVERS et PFEIFFER (1936), MULLIN et LUCKHARDT (1937) font appel au test de FREY qui consiste à déterminer, à l'aide de poils, dans la région de la main ou de la figure (nez, angle de bouche, oreille, cou, etc...), chez l'homme, le seuil des sensations tactiles ⁽¹⁾ et douloureuses. Pour chaque région déterminée, les poils les plus fins sont utilisés pour déterminer le seuil des sensations tactiles ; les plus gros, sur lesquels une pression plus importante peut être exercée, servent à déterminer le seuil de la douleur. Après l'administration de l'analgésique, les expériences sont répétées pendant 2 à 3 heures chaque demi-heure.

FREUND (1936), utilisant la méthode de HEINROTH (1926), excite électriquement la pulpe dentaire de l'homme, HARDY, WOLFF et GOODELL (1940), WOLFF, HARDY et GOODELL (1940), SCHUMACHER, GOODELL, HARDY, WOLFF (1940), WOLFF, HARDY et GOODELL (1942) emploient une méthode analogue à celle de MACHT dans laquelle l'excitation électrique est remplacée par une excitation thermique. Celle-ci consiste à diriger, sur une région déterminée du corps, un rayon lumineux de forte intensité qui provoque une sensation de douleur sans produire de brûlure, lorsque sa durée d'action est convenablement délimitée.

Dans les unes comme dans les autres méthodes, le facteur individuel joue un si grand rôle que seules des études statistiques peuvent être prises en considération, malgré les affirmations de LANIER (1943) utilisant la méthode de HARDY et de ses collaborateurs (1940).

Une nouvelle étape s'ouvre avec l'expérimentation sur l'animal, critiquée par STARKENSTEIN (1932). En effet, étant donné les difficultés que présentent chez l'homme d'une part l'exécution des essais, d'autre part l'interprétation des résultats, il devenait indispensable d'établir des méthodes utilisant l'animal et pouvant conduire à des études statistiques. Dans ce cas, tout en admettant qu'il soit possible de déterminer quantitativement une sensation douloureuse, plusieurs problèmes se posent, notamment : le choix de l'animal d'expérience, le type le plus

(1) D'après WIKLER, GOODELL et WOLFF (1945) le seuil des perceptions autres que les perceptions douloureuses (tactiles, discrimination de deux points vibratoires, auditives, olfactives) n'est pas modifié par la morphine.

approprié de stimulus destiné à provoquer la douleur, l'endroit du corps où ce stimulus sera appliqué, enfin le signe ou les signes utilisés pour reconnaître qu'il y a douleur.

De nombreuses techniques ont été imaginées que nous classons en nous basant sur la nature du stimulus utilisé pour provoquer la douleur. Indépendamment des tests qui ne tiennent compte que de l'action dépressive générale ou de ceux qui déterminent la diminution ou le retard des réactions aux réflexes conditionnés (1), trois sortes d'excitation sont le plus généralement utilisées : mécanique, électrique, thermique.

1° *Excitation mécanique.*

La méthode d'EDDY établie en 1928, qui est d'ailleurs la première en date des méthodes expérimentales utilisant les animaux, emploie le *chat*. La partie terminale de la queue du chat est comprimée à l'aide d'une pince dont le bras inférieur est fixe et le bras supérieur allongé de telle façon que l'application d'un poids de 100 grammes exerce, sur la portion comprimée de la queue, une pression de 1 kilogramme. On peut, dans ces conditions, exercer des pressions régulièrement croissantes et c'est ainsi que se trouve réalisé, pour la première fois, le moyen d'exprimer les excitations en valeurs absolues et de les écheionner en variant l'intensité. La réponse de l'animal à ce stimulus douloureux se traduit par un cri. Chez un chat normal, il faut une pression de 6 à 7 kilogrammes pour provoquer le cri. Chez un chat analgésié on peut aller jusqu'à 50 ou même 60 kilogrammes, sans obtenir une réponse. EDDY se sert primitivement de cette technique pour étudier le pouvoir analgésique des barbituriques. Puis, EDDY (1932 *a* et *b*) perfectionne le dispositif initial et l'applique ultérieurement, d'une part à l'étude de la morphine et de ses dérivés, d'autre part à l'étude de la codéine et de ses isomères. En injection intramusculaire, la morphine semble exercer une action analgésique déjà à la dose de 1 mg/kg. La dihydromorphinone ou dilaudide est 4 fois plus active que la morphine. La codéine est 10 fois moins active que la morphine. La dihydrocodéine n'est que très légèrement plus analgésique que la codéine, alors que la dihydrocodéinone ou dicodide est 6 fois plus active (EDDY et REID, 1934). La diacétylmorphine ou héroïne, examinée par la même technique, se révèle environ 2 fois plus active que la morphine.

HAFFNER (1929), HESSE (1930), MOLITOR et LATVEN (1937), SCHAUMANN (1940), s'adressent à la *souris*, chez laquelle ils déterminent l'abolition complète de la réponse au pincement exercé à la base de la queue. Les résultats obtenus sur cet animal par HAFFNER, en particulier, ne concordent pas avec ceux obtenus par

(1) Notons aussi que STENDER et AMSLER (1931) ont basé une technique d'appréciation du pouvoir analgésique sur la prolongation de l'action anesthésique de la cocaïne sur la cornée du cobaye. WEISS (1932), KEIL et HEPP (1935), KEIL et POHLIS (1936) utilisent la même technique chez le lapin.

EDDY sur le chat. De plus, HAFNER a étudié le pouvoir analgésique des antipyrétiques qu'il trouve le plus souvent inactifs, exception faite pour le pyramidon et la phénacétine.

On peut également, comme le fait remarquer cet auteur, expérimenter sur le rat ou le cobaye auxquels on pince l'oreille et qui répondent à ce stimulus par le cri et l'agitation.

Dans les techniques basées sur l'excitation mécanique, on peut également ranger le test que nous employons actuellement dans notre laboratoire, qui sera décrit dans la deuxième partie de cet article.

2° Excitation électrique.

BARLOW (1932) établit une technique utilisant le rat. L'animal est fixé sur le dos ; il peut remuer la tête, mais ne peut détacher ses pattes. Dans ces conditions il s'agit continuellement. Ses mouvements sont enregistrés par l'intermédiaire d'un petit levier placé sur une partie déterminée du corps. Lorsqu'on injecte un analgésique, aussitôt après sa résorption le rat s'agit moins ou cesse même complètement de s'agiter. Dans une première étape, l'auteur se contente d'examiner le tracé des mouvements spontanés enregistrés avant et après administration de l'analgésique. Dans une deuxième étape, il renforce les mouvements spontanés en envoyant continuellement dans les pattes de l'animal un courant faradique subéthanique. Dans les deux cas, BARLOW obtient à peu près les mêmes résultats, à savoir que la morphine est le plus actif des alcaloïdes de l'opium, ensuite se rangent la codéine et la papavérine, enfin la narcotine dont l'action analgésique est extrêmement faible.

SIVADJIAN (1934-1935) place le rat dans une boîte en bois dont le fond est constitué par douze paires de fils de cuivre, tendus parallèlement. Les fils pairs et les fils impairs sont reliés ensemble et connectés aux deux bornes d'un secondaire du chariot de Du Bois-Reymond. En reliant le chariot à un accumulateur et en faisant osciller le trembleur, on peut envoyer dans les pattes de l'animal des excitations électriques qui produisent une sensation douloureuse en même temps qu'une contraction musculaire. L'animal pousse un cri. On détermine l'intensité minima du courant qui provoque le cri. Cette intensité est le seuil de l'excitation douloureuse. Cette méthode présente, d'après l'auteur, un grand avantage sur les techniques antérieures en ce sens qu'elle permet de réaliser une sensation douloureuse, sans qu'elle soit accompagnée d'aucune sensation tactile, l'animal se mouvant librement dans sa boîte. En effet, d'après certains auteurs, STARKENSTEIN en particulier (1932), une sensation cutanée tactile, comme par exemple l'application d'une pince sur le corps de l'animal, pourrait déjà à elle seule provoquer un mouvement de défense, lequel sans être l'expression immédiate de la douleur, n'est qu'un symptôme qui lui est subordonné. Avec ce procédé, SIVADJIAN obtient une

élévation du seuil de l'excitation douloureuse avec environ 10 milligrammes de morphine par kilogramme de rat. Avec des doses plus fortes, une insensibilité complète est atteinte. Aucun phénomène semblable n'est obtenu avec les antipyrétiques tels que : aspirine, atophan, salicylate de sodium, pyramidon, phénacétine.

DODDS, LAWSON, SIMPSON, WILLIAMS (1945), en utilisant le procédé du choc électrique chez le *rat*, constatent que, avec le dolosal, pour obtenir un effet analgésique analogue à celui de la morphine, il est nécessaire d'administrer une dose cinq fois plus forte. L'action analgésique est nulle avec la diphenyl- α - β -éthylamine, l'aspirine, les antipyrétiques de la série de la phénétidine.

KOLL et REFFERT (1938), KIESSIG et ORZECOWSKI (1940) provoquent la douleur chez le *chien* par excitation électrique de la pulpe dentaire. Dans ces conditions, la morphine se révèle moins active que l'eucodal et celui-ci moins actif que le dilaudide. Si on exprime par l'unité la force analgésique de la morphine, celle de l'eucodal est égale à 1,6 et celle du dilaudide à 7,8. Quant au dolosal, son activité analgésique représente à peu près 1/10 de celle de la morphine.

KNOWLTON et GROSS (1943) utilisent également le *chien*. Le stimulus est constitué par une décharge répétée de condensateurs. Une électrode est placée sur une patte et l'autre sur le dos de l'animal. Les régions où sont fixées les électrodes sont rasées. La réponse du chien à la douleur cutanée ainsi provoquée est la suivante : pour un stimulus de faible intensité, on observe un élargissement des paupières, si le stimulus devient plus fort, le chien relève la tête, si l'excitation s'intensifie encore, l'animal pousse un cri ou un aboiement qui est la seule preuve d'une sensation douloureuse, la première réaction étant cependant considérée comme correspondant au seuil de la douleur.

3° Excitation thermique.

D'AMOUR et SMITH (1941), SMITH et D'AMOUR et D'AMOUR (1943) appliquent au *rat* la méthode utilisée ultérieurement par HARDY, WOLFF et GOODELL (1945). Ils dirigent sur l'extrémité de la queue du *rat* un rayon lumineux d'intensité constante. Lorsque la douleur est ressentie, l'animal secoue la queue ; le temps que met le rat pour donner cette réponse est appelé temps de réaction. L'intensité lumineuse est choisie de telle façon que le temps de réaction normal soit d'environ quinze secondes. Le temps de réaction devient beaucoup plus long après l'administration d'analgésiques. Lorsque l'analgésie est complète, il peut même y avoir brûlure sans qu'aucune réponse ne se manifeste. Dans ces conditions expérimentales, la morphine exerce une réaction analgésique à la dose de 4 mg/kg., en injection intrapéritonéale. Une légère analgésie est obtenue avec des antipyrétiques tels que : aspirine, pyramidon, quinine.

Ce même test fut utilisé chez le *chien* par ANDREWS et WORKMAN (1941) et

chez le *rat* par ERCOLI et LEWIS (1945) qui effectuent un important travail, puis par DAVIES, RAVENTOS et WALPOLE (1946). Une région rasée du dos de l'animal est exposée à une chaleur constante fournie par une source de radiation spéciale. Son intensité est réglée de telle façon que le temps de réaction normal soit de quatre à cinq secondes. Deux réactions de l'animal sont observées :

a) Contraction de la peau dans la zone irradiée, sous l'influence de la douleur produite par le rayon lumineux ;

b) Mouvement de retrait de l'animal qui essaie de se sauver dès qu'il ressent la douleur. Habituellement ces deux réactions ont lieu simultanément, parfois la première précède la deuxième de quelques fractions de secondes.

ERCOLI et LEWIS ont été les premiers à étudier systématiquement sur la même espèce animale l'activité analgésique selon les différentes voies d'introduction dans l'organisme. Ils examinent les effets de la morphine, de la dihydromorphine (dilaudide), de la codéine et du dolosal, qu'ils administrent à des rats par la voie buccale, les voies intraveineuse, sous-cutanée et intrapéritonéale. L'analgésie la plus régulière et la plus prolongée fait suite à l'administration sous-cutanée. Dans ces conditions, l'activité analgésique de la codéine et du dolosal représentent respectivement $1/7$ et $1/5$ de l'activité de la morphine. Celle-ci agit déjà à la dose de 4 mg/kg, en injection sous-cutanée. Le dilaudide est environ 7 fois plus actif que la morphine. Il est intéressant de noter que les rapports d'activité pour les divers opiacés varient selon les voies d'introduction, de même qu'ils varient selon le degré de la stimulation douloureuse. Le pyramidon exerce une légère action analgésique, mais celle-ci paraît qualitativement différente de l'action de la morphine. L'acide acétylsalicylique n'a pas d'action.

HILDEBRANDT (1934) utilise le *cobaye*. Des cylindres métalliques remplis d'eau à diverses températures ne dépassant pas 60° sont appliqués sur la peau rasée de l'animal. Par ce procédé, le dilaudide (dihydromorphinone) et le dicodide (dihydrocodéinone) manifestent une action analgésique trois fois plus forte que la morphine. Les antipyrétiques classiques : atophan, aspirine, antipyrine, phénacétine, quinine, pyramidon sont inactifs. POHLE et SPIECKERMANN (1931) considèrent que seule une excitation douloureuse maxima peut donner des réponses régulières et comparables entre elles. Ils proposent d'approcher du museau de la souris une épingle rougie au feu.

HESSE, ROESLER et BUHLER (1930) ont recours au *cobaye* dont ils enflamment la peau du dos par de l'huile de croton.

Enfin, WOOLFE et Mac DONALD (1944) placent des *souris* dans un cylindre de verre de 15 centimètres de diamètre, reposant sur des plaques métalliques chauffées à des températures variables supérieures à 50°, inférieures à 70°. Dans ces conditions, avec une température modérée, le dolosal, en injection sous-cutanée, exerce un effet analgésique qui est égal à 20 % environ de l'activité analgésique de la mor-

phine. Cette substance est inactive quand la température s'élève. Le pyramidon et l'antipyrine ne sont actifs qu'à fortes doses. L'aspirine est sans action.

4° *Action dépressive générale.*

KOCH (1939) utilise une cage tubulaire avec engrenage et munie d'un compteur de révolutions monté sur l'axe. En établissant un rapport entre le nombre de révolutions provoquées par les rats normaux et par les rats traités par l'analgésique, cet auteur détermine l'action analgésique.

Certains chercheurs, tels EDDY et HOWES (1935), ERCOLI et LEWIS (1945), ont étudié, en même temps que le pouvoir analgésique, d'autres effets secondaires, et en particulier la dépression générale sous l'influence des analgésiques. Ils ont montré qu'il n'y a pas parallélisme entre l'action analgésique d'une substance et son action dépressive générale. Cependant, quelques auteurs se sont contentés, pour déterminer la valeur analgésique d'une substance, d'examiner son action dépressive se traduisant par l'inhibition de certains réflexes, tels que les réflexes homolatéraux, réflexes de posture.

C'est ainsi que DODDS, LAWSON et WILLIAMS (1944 *a* et *b*) s'adressent au réflexe de redressement chez le *rat*, pour déterminer les activités relatives de la morphine et de toute une série de dérivés de la diphenyl- α - β -éthylamine qu'ils trouvent d'ailleurs actifs avec de tels tests. Le procédé consiste à attacher le rat sur le dos et le laisser dans cette position pendant une demi-heure. Lorsqu'on détache l'animal, il se met immédiatement sur ses pattes, mais, s'il a reçu un analgésique, il met un certain temps, plus ou moins long, selon l'activité du médicament, à se redresser pour reprendre une position normale. Un an après, DODDS et ses collaborateurs (1945) examinent à nouveau l'action de ces produits synthétiques en utilisant le choc électrique chez le rat. Ils les trouvent alors inactifs, tandis que la morphine et le dolosal restent efficaces dans ces conditions.

5° *Réflexes conditionnés.*

WARNER (1932) entraîne des *rats* à sauter par-dessus une barrière de faible hauteur. Ce réflexe, comme tous les réflexes conditionnés utilisés, pour se déclencher, demande un certain temps de latence, appelé temps de réaction. Le temps de réaction se trouve augmenté sous l'influence des analgésiques qui sont même capables, dans certains cas, de supprimer complètement le réflexe conditionné. SIVADJIAN (1934, 1935 *a* et *b*) applique la technique de WARNER à l'étude des antipyrétiques et des sympatholytiques qui suppriment ou retardent le réflexe du rat entraîné à sauter par-dessus une petite barrière.

DWORKIN (1934) dresse des chats à ouvrir le couvercle d'une boîte. EDDY et HOWES (1935) habituent des *rats* à chercher leur chemin dans un labyrinthe ascendant au centre duquel se trouve placée la nourriture.

6^e *Etude critique.*

Peut-on classer une substance dans la série des analgésiques à la suite de telles études concernant l'action dépressive générale ou le retardement d'un réflexe conditionné ? Nous ne le croyons pas. Les actions sur les réflexes conditionnés et sur la dépression générale ne constituent pas l'action élective des analgésiques qui est d'agir sur la douleur, mais une action secondaire. C'est ainsi qu'EDDY et HOWES (1935), déterminant les activités respectives de la morphine et de l'héroïne, ont obtenu, par examen de leur action contre la douleur provoquée par la pression exercée sur la queue du chat, un rapport voisin de 2, qui correspond à l'utilisation clinique de cette substance, alors que l'étude du réflexe de redressement du rat et son aptitude à parcourir un labyrinthe fournit un rapport égal à 6.

D'autre part, deux effets analgésiques, semblables quantitativement, peuvent ne pas se ressembler qualitativement. C'est ainsi qu'ERCOLI et LEWIS font la remarque suivante, au cours de l'étude du pouvoir analgésique de quelques antipyrétiques comparativement aux alcaloïdes de l'opium : en utilisant le mouvement de fuite du rat soumis à l'excitation thermique, on constate que le pyramidon élève le seuil de cette réaction ; par contre, si l'on prend comme critérium la contraction de la peau à l'endroit qui reçoit le stimulus thermique, on constate que cette réaction n'est pas modifiée même par de très fortes doses de pyramidon, alors qu'elle est abolie par de petites doses d'opiacés. Les auteurs suggèrent l'hypothèse que la réaction de la peau et la réaction de fuite s'élaborent dans deux régions différentes du système nerveux central. Le pyramidon et les alcaloïdes de l'opium agissent tous deux sur la région responsable de la réaction de fuite, tandis que seuls les opiacés agissent sur la région responsable de la sensibilité de la peau.

Déjà SIVADJIAN (1935 a) avait attiré l'attention sur ce fait que les antipyrétiques analgésiques qui agissent contre certaines douleurs chez l'homme ont une action nulle ou, en tout cas, une action très discutée chez l'animal. D'après cet auteur, il ne s'agit pas de la même action analgésique dans le cas des antipyrétiques et dans le cas des alcaloïdes de l'opium. Alors que ces derniers diminuent la sensibilité générale chez l'homme sain, tout en s'opposant à une douleur provoquée, les antipyrétiques analgésiques sont sans effet sur la sensibilité normale à la douleur et n'agissent que contre certaines douleurs pathologiques.

Il faut également noter que, pour la détermination du pouvoir analgésique, il faut : 1^o choisir un test approprié ; 2^o ne comparer entre elles que des substances à point d'attaque semblable.

Cependant, lorsque des substances ont été caractérisées antérieurement par des méthodes probantes comme étant des analgésiques, il est possible, pour effectuer le dosage quantitatif d'une substance particulière dans un tissu ou un liquide biologique, d'avoir recours à un test basé sur une action secondaire de la

substance envisagée. C'est ainsi que le catatonus de la queue (STRAUB) a servi de test dans des méthodes de détermination quantitative de la morphine, que l'action inhibitrice de la morphine sur la contraction du muscle dorsal énérvé de sangsue par la bromocholine, son action sensibilisante sur la contraction du muscle dorsal énérvé de sangsue par l'acétylcholine ont servi à D. FICHTENBERG et Jeanne LÉVY (1939) et à D. FICHTENBERG (1939) pour établir une méthode de dosage de cet alcaloïde.

*
* *
*

ÉTABLISSEMENT D'UN TEST PERMETTANT LA CARACTÉRISATION DES ANALGÉSQUES

Nous avons cherché à établir un test simple permettant d'une part, de caractériser nettement un certain degré d'analgésie et d'autre part, d'effectuer rapidement toute une série de déterminations statistiques.

Nous nous sommes adressé comme animal d'expérience au rat dont nous avons à notre disposition un élevage homogène et sélectionné; en effet, dès les premières séries d'expériences, nous nous sommes aperçu qu'il existait de grandes différences individuelles qui s'amenuisent, sans disparaître cependant, si les animaux expérimentés appartiennent à la même souche, se développent régulièrement et sont utilisés au même âge. D'autre part, et comme nous le montrons dans cet article, dès la première injection de morphine, il se produit, chez le rat, un phénomène d'accoutumance, de sorte que nous avons effectué chaque détermination chez un animal normal n'ayant jamais reçu d'analgésique. Nous avons fixé ultérieurement le temps nécessaire à la désaccoutumance du rat à chacune des substances étudiées.

Le test que nous avons utilisé et que nous décrivons en détail ci-après permet d'apprécier deux degrés différents d'analgésie : tandis que le premier degré caractérise une faible analgésie, par contre le deuxième degré caractérise une analgésie puissante, qui n'apparaît pas avec certaines substances peu actives, à ce point de vue, comme la codéine, la dionine et faiblement avec le dolosal.

Les substances utilisées pour l'élaboration de la technique sont la morphine, l'héroïne, la dihydroxycodéinone (eucodal), la codéine et la dionine.

Nous avons confirmé les expériences d'ERCOLI et LEWIS (1945) en introduisant les analgésiques soit par la voie sous-cutanée, soit par la voie intrapéritonéale.

1^o Description du test caractérisant l'état d'analgésie.

L'animal utilisé est le rat de trois à quatre mois, pesant 80 gr. au moins, 120 gr. au plus. Il peut être employé indifféremment des mâles et des femelles si celles-ci ne sont pas gravides.

Le rat est fixé sur le dos, sur une planchette, par les pattes et la tête ; il est écartelé ; dans cette position qui l'incommode, il crie et s'agite. L'analgésique est administré. Le laps de temps nécessaire pour que, d'une part, le cri, d'autre part, l'agitation spontanée cessent (état désigné dans les tableaux par — +) est noté et donne la caractérisation d'une analgésie faible ; le laps de temps nécessaire pour que le rat ne réagisse plus ni par le cri, ni par l'agitation à un pincement énergique de la queue au moyen d'une pince de Kocher (état désigné dans les tableaux par — —) est noté et correspond à un fort degré d'analgésie.

a) *Morphine.*

Dans le tableau I, nous donnons à titre d'exemple le protocole d'une série de six expériences dans lesquelles la morphine a été injectée par voie intrapéritonéale, en solution à 1 %, à la dose de 50 γ par g.

TABLEAU I

Action analgésique d'une dose de 50 γ de morphine par g.

Poids des rats (g.)	Cri			Agitation		
	Temps de latence (*) (min.)		Durée (min.)	Temps de latence (min.)		Durée (min.)
	+	—	—	+	—	—
80	15	25	65	15	—	0
90	—	15	60	15	20	40
88	10	—	0	5	50	15
94	5	10	70	25	30	20
80	20	30	30	30	50	10
90	20	30	30	20	50	10
Moyenne..	14	24	50	18	40	19

(*) Le tiret correspond à l'absence de réaction.

Il est facile de voir par ces chiffres que, bien qu'appartenant à une souche homogène, il existe des différences individuelles nettes qui nous ont obligés à opérer sur des séries d'au moins six rats, souvent douze, pour diminuer les erreurs. D'ailleurs, les résultats sont beaucoup plus constants avec l'héroïne et la dihydroxyco-dénone qu'avec la morphine.

Dans le tableau II sont résumés les résultats obtenus avec la morphine injectée soit par la voie intrapéritonéale, soit par la voie sous-cutanée.

TABLEAU II (1)
Action analgésique de la morphine

Doses injectées (% par g.)	Cri			Agitation		
	Temps de latence (min.)		Durée (min.)	Temps de latence (min.)		Durée (min.)
	+	-		+	-	
a) Voie intrapéritonéale :						
25	15	37	15	30	—	0
50	14	24	50	18	40	19
100	6	11	88	10	19	49
150	1	5	110	5	10	65
200 (morts)	1	15	170	15	20	92
b) Voie sous-cutanée :						
25	24	26	27	32	47	10
50	27	37	50	19	34	17
100	19	32	48	21	42	27
125	18	28	137	18	38	31
150	12	28	145	22	32	105

b) *Héroïne.*

L'héroïne agit plus fortement par la voie sous-cutanée que par la voie intrapéritonéale. Cette substance se dévoile, chez le rat, beaucoup plus active que la morphine en ce qui concerne notamment le seuil d'action qui est de 7 γ par g. pour l'héroïne par la voie intrapéritonéale, alors qu'il est de 25 γ par g. pour la morphine.

Dans le tableau III sont résumés les résultats obtenus avec cet analgésique.

(1) Tous les chiffres indiqués dans les tableaux représentent les moyennes de plusieurs expériences, au moins six.

TABLEAU III
Action analgésique de l'héroïne

Doses injectées (% par g.)	Cri			Agitation		
	Temps de latence (min.)		Durée (min.)	Temps de latence (min.)		Durée (min.)
	+	—		+	—	
a) Injection intrapéritonéale :						
5	6	—	0	5	—	0
7	6	9	38	6	9	22
10	1	5	30	1	9	18
25	1	4	55	1	5	44
50	1	6	70	1	5	57
100	1	5	135	1	5	60
b) Injection sous-cutanée :						
1,5	7	—	0	9	—	0
3,5	7	17	33	7	18	15
7	9	15	53	7	21	30
12,5	7	12	50	7	12	55
25	1	5	80	5	10	75
50	1	5	126	4	9	122

c) Dihydroxycodéinone.

La dihydroxycodéinone agit plus fortement par la voie sous-cutanée que par la voie intrapéritonéale. Elle se classe entre la morphine et l'héroïne quoique plus proche de celle-ci. Dans le tableau IV se trouvent résumés les résultats obtenus avec cette substance.

d) Codéine et Dionine.

Avec ces deux substances nous n'avons jamais obtenu une cessation à la douleur provoquée par le pincement de la queue ; le rat cesse seulement de crier et de s'agiter spontanément. Ces deux substances sont donc douées d'une faible action analgésique.

Nous avons rassemblé dans le tableau V les résultats obtenus avec ces deux substances injectées par la voie intrapéritonéale.

TABLEAU IV
Action analgésique de la dihydroxycodéinone

Doses injectées (% par g.)	Cri			Agitation		
	Temps de latence (min.)		Durée (min.)	Temps de latence (min.)		Durée (min.)
	+	-		+	-	
	+	-	+	+	-	+
a) Injection intrapéritonéale :						
7	6	11	26	13	—	0
12,5	12,5	15	27	33	7,5	7,5
25	10	7	82	4	8	36
50	5	7	107	8	23	36
100	1	7	160	7	23	203
b) Injection sous-cutanée :						
3,5	13	—	0	13	—	0
7	11	23	45	12	—	0
12,5	6	40	102	5	14	85
25	6	11	140	6	11	45
50	5	10	142	4	6	62

TABLEAU V
Action analgésique de la dionine et de la codéine

Doses injectées (% par g.)	Dionine				Codéine			
	Cri		Agitation		Cri		Agitation	
	Temps de latence (min.)	Durée (min.)	Temps de latence (min.)	Durée (min.)	Temps de latence (min.)	Durée (min.)	Temps de latence (min.)	Durée (min.)
	+	-	+	-	+	-	+	-
50	10	62	15	30	16	65	18	16
75	15	90	30	35	mort			
100	mort							

2° Application à l'étude de l'action analgésique du *N*-méthylphényl-4-pipéridino-carboxylate d'éthyle (dolosal).

Le dolosal a été injecté en solution à 1 % par les voies intrapéritonéale, sous-cutanée et intramusculaire.

Les résultats obtenus rassemblés dans le tableau VI montrent que cette substance est douée d'une action analgésique plus importante que celle de la codéine et de la dionine, sans atteindre, même de loin, l'action analgésique de l'héroïne, de la dihydroxycodéinone ou même de la morphine.

TABLEAU VI
Action analgésique du dolosal

Doses injectées (% par g.)	Cni			Agitation		
	Temps de latence (min.)		Durée (min.)	Temps de latence (min.)		Durée (min.)
	+	—		+	—	
	—	—	—	—	—	—
a) Injection intrapéritonéale :						
50	7	8	13	6	—	0
100	1	4	52	—	6	12
b) Injection sous-cutanée :						
100	24	20	10	15	—	0
125	9	20	10	9	—	0
150	11	20	33	14	—	0
250	8	26	58	10	—	0
c) Injection intramusculaire :						
50	35	—	0	40	—	0
100	17	—	0	17	—	0

3° Développement du phénomène d'accoutumance (1) chez le rat.

Nous nous sommes rapidement aperçu au début de nos expériences que le rat réagissait moins bien à une dose active de morphine dès qu'il en avait reçu une première fois. Nous avons alors espacé les injections de celle-ci. Pour qu'un rat présente un comportement constant vis-à-vis de cet analgésique, il faut que les

(1) On trouvera dans un travail de M^{me} FICHTEBERG (non publié) une étude plus complète de l'accoutumance du rat à la morphine.

injections soient séparées d'un laps de temps supérieur à quinze jours, et égal environ à trois semaines.

Avec l'héroïne et la dihydroxycodéine le même phénomène se produit, mais à un degré moindre ; une période de neuf à dix jours semble suffisante pour que le comportement soit redevenu sensiblement normal.

Nous avons rassemblé dans le tableau VII, à titre d'exemple, quelques-unes des expériences effectuées.

TABLEAU VII

Nombre de jours séparant des injections successives	Cri			Agitation		
	Temps de latence (min.)		Durée (min.)	Temps de latence (min.)		Durée (min.)
	+	—		+	—	
	—	—	—	—	—	—
<i>a) Morphine injectée par la voie intrapéritonéale à raison de 100 % par g. :</i>						
4	—	10	145	—	15	90
7	—	10	90	25	—	0
	10	—	0	—	—	0
5	5	10	70	—	10	70
7	15	25	30	—	—	0
21	10	—	0	15	—	0
	10	—	0	15	—	0
22	5	20	105	20	25	30
	5	10	110	10	30	45
22	10	20	85	20	45	20
	5	10	100	10	30	65
<i>b) Héroïne injectée par la voie intrapéritonéale à raison de 25 % par g. :</i>						
2	—	5	80	—	5	60
	—	2	35	—	2	30
7	—	5	45	—	5	25
	—	5	30	—	5	25
9	—	5	30	—	5	30
9	—	5	45	5	10	20

CONCLUSIONS

Nous avons : 1° examiné les différents tests utilisés par les divers auteurs pour caractériser l'action analgésique et pour déterminer quantitativement le pouvoir analgésique des différentes substances ;

2° Établi une technique simple et rapide permettant d'apprécier deux degrés d'analgésie, l'un caractéristique d'une analgésie faible (codéine, dionine, N-méthylphényl-4-pipéridinocarboxylate d'éthyle), l'autre caractéristique d'une analgésie qui peut être très puissante (morphine, héroïne, dihydroxycodéinone) ;

3° Constaté une accoutumance très rapide du rat à la morphine, l'héroïne et la dihydroxycodéinone ; la désaccoutumance du rat très lente avec la morphine est plus rapide avec les deux autres analgésiques étudiés.

Ce travail a été effectué avec l'aide technique de Mme L. MORGENSTEIN.

*Travail du Laboratoire de Chimiothérapie et de Pharmacodynamie du C. N. R. S.
et du Laboratoire de contrôle physiologique des Médicaments antivénéreux (Institut Fournier).*

BIBLIOGRAPHIE

- AMOUR (D.) (F. E.) et SMITH (D. L.). — *J. Pharm. exp. Therap.*, 1941, **72**, 74-79.
ANDREWS (H. L.) et WORKMAN (W.). — *J. Pharm. exp. Therap.*, 1941, **73**, 99-103.
BARLOW (O. W.). — *J. Am. Med. Assoc.*, 1932, **99**, 986-88.
DAVIES (O. L.), RAVENTOS (J.) et WALPOLE (A. L.). — *Brit. J. Pharm. Chem.*, 1946, **1**, 255-264.
DODDS (E. C.), LAWSON (W.) et WILLIAMS (P. C.). — a) *Proc. Roy. Soc.*, 1944, **132**, 119-132 ;
b) *Nature*, 1944, **154**, 514.
DODDS (E. C.), LAWSON (W.), SIMPSON (S. A.), WILLIAMS (P. C.). — *J. Physiol.*, 1945, **104**, 47-51.
DWORKIN (S.). — *Amer. J. Physiol.*, 1934, **109**, 31.
EDDY (N. B.). — *J. Pharm. exp. Therap.*, 1928, **33**, 43-68.
EDDY (N. B.). — a) *J. Pharm. exp. Therap.*, 1932, **45**, 339-59.
b) *J. Pharm. exp. Therap.*, 1932, **45**, 361-81.
EDDY (N. B.) et HOWES (H. A.). — *J. Pharm. exp. Therap.*, 1935, **53**, 430-39.
EDDY (N. B.) et REID (J. G.). — *J. Pharm. exp. Therap.*, 1934, **52**, 463-93.
ERCOLI (N.) et LEWIS (M. N.). — *J. Pharm. exp. Therap.*, 1945, **84**, 301-17.
FICHTENBERG (D.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1939, **130**, 316-318.
FICHTENBERG (D.) et LÉVY (Jeanne). — *C. R. Soc. Biol.*, 1939, **130**, 312-316.
FREUND (H.). — *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1936, **180**, 209-223.
HAFFNER (F.). — *Dent. med. Woch.*, 1929, **55**, 731-33.
HARDY (J. D.), WOLFF (H. G.) et GOODELL (H.). — *J. Clin. Invest.*, 1940, **19**, 649-657.
HEINROTH (H.). — *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1926, **116**, 245-60.
HESSE (E.). — *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1930, **158**, 233-246.
HESSE (E.), ROESLER (G.) et BÜHLER (F.). — *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1930, **158**, 247-253.
HILDEBRANDT (F.). — *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1934, **174**, 405-415.
KEIL (W.) et HEPP (G.). — *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1935, **179**, 420-424.
KEIL (W.) et POHLS (F. H.). — *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1936, **181**, 285-291.
KIESSIG (H. J.) et ORZECOWSKI (G.). — *Schmerz, Narkose, Anaesth.*, 1940, **13**, 49-54.
KNOWLTON (G. C.) et GROSS (E. G.). — *J. Pharm. exp. Therap.*, 1943, **78**, 93-99.
KOCH (Fr. E.). — *Z. ges. exp. Med.*, 1939, **106**, 445-56.

- KOLL (W.) et REFFERT (H.). — *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1938, **190**, 687-711.
- LANIER (L. H.). — *Science*, 1943, 97, 49-50.
- MACHT (D. I.), HERMAN (M. B.) et LÉVY (Ch. S.). — *J. Pharm. exp. Thérap.*, 1916, **8**, 1-37.
- MOLITOR (H.) et LATVEN (A.). — *Anesthesia and analgesia*, 1937, **16**, 127-133.
- MULLIN (F. S.) et LUCKHARDT (A. B.). — *Arch. Int. Pharm. Thérap.*, 1937, **55**, 112-24.
- POHLE (K.) et SPIECKERMANN (W.). — *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1931, **162**, 685-705.
- SCHAUMANN (O.). — *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1940, **196**, 109-136.
- SCHUMACHER (G. A.), GOODELL (H.), HARDY (J. D.) et WOLFF (H. G.). — *Science*, 1940, **92**, 110-12.
- SEEVERS (M. H.) et PEEIFFER (C.). — *J. Pharm. exp. Thérap.*, 1936, **56**, 166-187.
- SIVADJIAN (J.). — *C. R. Ac. Sc.*, 1934, **199**, 884-6.
- SIVADJIAN (J.). — a) *Arch. Int. Pharm. Thérap.*, 1935, **52**, 142-7.
b) *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **118**, 963-4.
- SMITH (D. L.), D'AMOUR (M. C.) et D'AMOUR (F. E.). — *J. Pharm. exp. Thérap.*, 1943, **77**, 184-93.
- STARKENSTEIN (E.). — *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1932, **165**, 325-338.
- STENDER (O.) et AMSLER (C.). — *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1931, **160**, 194-204.
- WARNER (L. H.). — *J. gen. Psychol.*, 1932, **41**, 57-91.
- WEISS (A.). — *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1932, **167**, 177-190.
- WIKLER (A.), GOODELL (H.) et WOLFF (H. G.). — *J. Pharm. exp. Thérap.*, 1945, **83**, 294-9.
- WOLFF (H. G.), HARDY (J. D.) et GOODELL (H.). — *J. Clin. Invest.*, 1940, **19**, 659-680.
- WOLFF (H. G.), HARDY (J. D.) et GOODELL (H.). — *J. Pharm. exp. Thérap.*, 1942, **75**, 38-49.
- WOOLFE (G.) et Mac DONALD (A. A.). — *J. Pharm. exp. Thérap.*, 1944, **80**, 300-7.

L'ANESTHÉSIE AUX ÉTATS-UNIS VUE PAR UN CHIRURGIEN ⁽¹⁾

PAR

Robert LION

Je n'étais pas disposé, en abordant la chirurgie américaine, à être étonné par l'anesthésie. Nous étions informés. Dans le mois précédant mon départ, j'avais pu opérer, grâce au Dr BOUREAU, deux hernies diaphragmatiques dont l'une étranglée, chez le vieillard, dans des conditions de tranquillité et de sécurité que le succès a confirmé, sous intubation et curarisation. Dans les deux cas, j'étais intervenu par thoraco-phréno-laparotomie, sans incident. Depuis un certain temps déjà, nous avions, avec le Dr JACQUOT, délibérément endormi au rectanol les goîtres les plus toxiques, tirant de l'anesthésie générale d'énormes facilités techniques, sans compromettre les suites opératoires.

Et de fait j'ai vu pendant un mois les anesthésistes américains de la Stanford Université employer le Foregger, donnant le plus souvent du protoxyde d'azote et de l'éther, après une prémédication au nembutal-morphine-scopolamine qui ne me paraît pas être révolutionnaire. A peine étais-je étonné de voir continuer le pentothal, dans certains cas, tout au long d'une anesthésie continuée au protoxyde d'azote ou à d'autres gaz.

Il m'a fallu ce mois pour apercevoir les données du problème.

Les trois mois qui ont suivi ne me permettent pas d'apporter les solutions et je me bornerai à vous dire modestement, à la demande du Dr JACQUOT, ce que j'ai sûrement vu.

Un chirurgien américain demande beaucoup plus à l'anesthésie qu'un chirurgien français.

1° Il demande une anesthésie profonde avec relâchement musculaire total. Il l'exige, pour des raisons techniques. L'usage des écarteurs est réduit au minimum. Il n'existe pratiquement pas de valve sus-pubienne. Il n'existe pratiquement pas

(1) Communication faite à la Société française d'Anesthésie et d'Analgie le 10 octobre 1947.

d'écarteur autostatique. Les valves sont maniées par les aides qui ne doivent pas tirer.

La protection du champ opératoire se borne à quelques mèches de gaze, imbibées de sérum, judicieusement disposées pour éviter la diffusion de l'infection, mais incapables de maintenir les anses de force.

Il est hors d'habitude de mettre les malades en Trendelenbourg, même pour les opérations gynécologiques, et le temps abdominal de l'opération de Miles s'exécute presque à plat.

Dans ces conditions, l'anesthésiste, chez un malade préparé, prête attention même à la distension des anses et de l'estomac et en est rendu responsable et le chirurgien entend se servir de ses deux mains, ne consentant jamais à en utiliser une pour immobiliser la région.

2^o Cette profonde anesthésie doit être longue, parfois très longue. Non pas, comme on a voulu simplistement le dire parce que nos confrères sont ralentis par la maladresse, mais parce que, si d'une part ils allongent indiscutablement la durée opératoire par une exploration minutieuse de tous les organes accessibles, dans toutes les opérations majeures, j'entends, cette exploration se complique encore de manœuvres de confirmation per-opératoire de diagnostic par endoscopie (gastroscopie et duodénoscopie per-opératoire ; biopsies avec examen rapide, mesures de tension veineuse portale et cave ou pulmonaire et aortique). Et aussi parce qu'ils exécutent des opérations complexes et longues telles que les œsophagectomies, les pneumectomies, les anastomoses vasculaires « à la Blalock » ou dans le Blackmore pour hypertension portale ou les très longues entreprises de chirurgie plastique et réparatrice.

J'ai aidé à une œsophagectomie pour rétrécissement cicatriciel de tout l'œsophage. L'opération a duré cinq heures et quart.

Au cours de ces opérations, le facteur temps ne semble nullement préoccuper le chirurgien. Il se repose totalement sur l'anesthésiste, si confiant qu'il ne demande même pas de nouvelles du malade et que la longueur de l'opération ne l'incite pas à sacrifier après un Blalock (trois heures et quart, chez un enfant de 3 ans) l'esthétique de la paroi, et je revois encore le professeur HOLMANN affrontant avec de fines sutures de Stainless la peau en me faisant remarquer qu'il fallait soigner la cicatrice de cette petite fille qui dormait toujours.

L'âge ne semble pas non plus les retenir. J'ai vu le Dr BUNSEL opérer avec minutie des syndactylies (trois heures pour les deux mains, chez un enfant de 3 ans 1/2) et j'ai vu gastrectomiser pour cancer sous anesthésie générale profonde un vieillard de 71 ans qui portait bien son âge.

Or tous les malades se sont réveillés bien et vite et, si j'ai vu un accident mortel, il a suivi le chlorure d'éthyle à la compresse pour végétations adénoïdes.

Il y avait matière à réflexions. J'ai lu les derniers livres : *Adriani*. Il ne m'a

pas éclairé. Je me suis rapproché des anesthésistes. J'ai eu avec eux de très longues conversations. Je les ai guettés et je dois ici les remercier de la complaisance qu'ils ont mise à me laisser noter les détails de leur « routine ».

Il est entendu que chez tous les malades le résultat des examens cliniques et biologiques a été communiqué la veille au soir à l'anesthésiste désigné qui a confirmé l'aptitude à la chirurgie et choisi de son propre chef son plan d'anesthésie que je vous transcrirai ici :

Réssection gastrique : gastrectomie totale par voie thoracique ou abdominale ou combinée, chez un malade de 60 ans.

La veille au soir : nembutal : 0,20 gr.

A 6 h. 30 pour l'opération à 8 heures :

Morphine : 15 milligrammes.

Scopolamine : six dixièmes de milligramme.

A 7 h. 30 précises, début de l'anesthésie.

Induction : protoxyde pendant 3 à 5 minutes, puis éther-oxygène (25 %) 8 à 12 minutes.

Intubation.

Adaptation du canister.

Puis :

ou bien : protoxyde + curare + demerol.

ou bien : éther (bubling) en demi-fermé, toujours avec 25 à 30 % d'oxygène.

Le gaz ne donne qu'une « parfaite quiétude ».

La résolution musculaire est obtenue par une prémédication de 20 à 40 unités de tubocurarine puis par des doses de 10 à 20 unités toutes les 30 à 40 minutes et 1/4 de cc. de demerol ou de morphine intraveineuse toutes les 30 minutes.

Dans ce cas, une étroite surveillance est indispensable ; le rebreathing est rarement nécessaire.

Au contraire, dans le cas où l'éther paraît contre-indiqué l'on doit avoir recours exclusivement au protoxyde, au cyclopropane ou à l'éthylène, toujours à 70 %.

La première dose de curare est de 80 unités soit 4 cc.

Les doses suivantes étant de 20 à 40 unités, soit 1 à 2 cc., toutes les 20 à 40 minutes.

Le total varie, suivant la longueur de l'opération, de 120 à 220 unités, doses qui paraissent sans inconvénient, à condition de pratiquer le rebreathing d'une façon continue.

Pour une *pneumonectomie* (cancer du poumon) le plan est le même chez un malade jeune, jusqu'à 60 ans.

Chez un vieillard : même début, mais après protoxyde-éther, intubation, puis entretien avec protoxyde ou cyclopropane sans descendre au-dessous de 30 % d'oxygène + morphine intraveineuse à la demande jusqu'à une dose totale de 6 cgr. — par 1/4 de cc.

Pour une *opération de Blalock*, chez un enfant de cinq ans :

Nembutal : 2 cgr., 2 heures avant.

Morphine : cinq milligrammes.

Scopolamine : deux milligrammes. 1 h. 1/2 avant l'opération

puis : protoxyde, éther, intubation et continuation de l'anesthésie à l'éther, sans jamais employer le barbotage et en adjoignant la morphine intra-veineuse.

Dès le thorax ouvert : rebreathing.

Pendant toute la durée de l'opération une perfusion de sérum dextrosé, à 5 % ou solution saline isotonique, est instituée et facilite l'injection du curare ou de la morphine.

La pression artérielle est mesurée et l'anesthésiste juge de l'opportunité d'injecter du plasma ou du sang ou même de l'éphédrine aux doses qu'il indique pour le maintien de la pression.

Il serait puéril de penser que ces schémas sont les seuls. L'Amérique est un si grand pays que tout peut s'y voir, le meilleur et le pire. Tout s'y fait, tout s'y dit. J'ai vu opérer sous rachi-pentothal ; sous pentothal-oxygène, sous rachi continue-protoxyde, mais la technique que je viens de rapporter m'a paru une de celles donnant toute satisfaction pour la conduite à bien des opérations plus particulièrement à l'ordre du jour.

ANESTHÉSIE INTRA-VEINEUSE AU KÉMITHAL SODIQUE

PAR

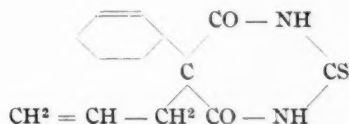
Georges JACQUOT

Marcel ROUX

et

Pierre HUGUENARD (*)

Le Kémithal est le sel sodique de l'acide 5-Δ 2 : 3-cyclohexényl-5-allyl-2-thiobarbiturique dont la formule est :



c'est une poudre jaune pâle, rapidement soluble dans l'eau jusqu'à 20 %. Les solutions à 10 % ont un pH 10,6 ; elles sont stables pendant 24 heures à condition d'être gardées à l'abri de l'air.

PHARMACOLOGIE

Les études pharmacologiques ont été faites par CARRINGTON et RAVENTOS (1), chez la souris, le chien et le singe.

La comparaison avec l'Évipan (Hexobarbitone) et le Pentothal (Thiopentone) a donné les résultats suivants :

1° Chez la souris, le Kémithal est environ moitié moins puissant que le Pentothal et légèrement moins que l'Évipan, mais la *marge de sécurité* est relativement plus élevée que celle des deux drogues précédentes ;

2° La *durée d'action* de doses équivalentes est à peu près la même pour les trois produits.

3° La *dépression respiratoire* est moins marquée qu'avec le Pentothal.

4° L'action sur la *pression artérielle* est la même que celle du Pentothal.

(*) Communication faite à la Société française d'Anesthésie et d'Analésie le 15 janvier 1948.

5° Les *concentrations sanguines* du Kémithal et du Pentothal ont été déterminées à différentes profondeurs d'anesthésie.

Les rapports
$$\frac{\text{concentration à l'arrêt respiratoire}}{\text{concentration sous anesthésie légère}}$$
 et

$$\frac{\text{concentration à l'arrêt respiratoire}}{\text{concentration sous anesthésie profonde}}$$
 sont notablement plus grands qu'avec le Pentothal. Il y a donc moins de danger de syncope respiratoire par surdosage.

6° Le Kémithal est *presque complètement détruit* dans l'organisme, à la vitesse de 2,5 % de la dose initiale, par minute.

2 % du produit sont retrouvés inchangés dans l'urine du lapin et 1 % dans celle de l'homme.

Les courbes de destruction de l'Évipan et celle du Kémithal sont sensiblement parallèles.

7° Histologiquement, chez le lapin ayant reçu quotidiennement, pendant 14 jours, 50 milligrammes de Kémithal, on n'a pas observé de lésions histologiques des différents organes.

ADMINISTRATION

Le Kémithal a été utilisé, chez l'homme, par voie veineuse et par voie rectale.

A. VOIE VEINEUSE. — La prémédication ne diffère pas de celle des autres anesthésies intraveineuses.

Les auteurs utilisent avec un égal succès les solutions à 5 ou 10 %, préparées comme celles des autres barbituriques. Cette voie permet d'obtenir :

- a) Soit une anesthésie par *dose unique* conférant en outre un effet de base ;
- b) Soit une *anesthésie prolongée* par injections répétées ou par perfusion.

L'anesthésie de courte durée est obtenue à l'aide d'une *dose* qui varie entre 0 gr. 50 et 1 gr. 50 de Kémithal. Elle est, dans l'ensemble, environ double de celle du Pentothal ($K_2 - 2,5 = P$). Elle varie suivant le type de malade, la prémédication, la profondeur d'anesthésie désirée ; il y a de grandes variations individuelles.

L'*induction* est douce, agréable et sans incident ; elle demande de 20 à 30 secondes.

Sur 372 cas, GORDON et GIBBONS (2) ont noté :

- 4 fois de la toux et de l'éternuement ;
- 5 fois une certaine excitation ;
- 4 fois du tremblement ;
- 1 fois un spasme laryngé.

Cette dose unique, utilisée comme anesthésie d'introduction peut être continuée par un anesthésique par inhalation.

Si l'on utilise la méthode des doses multiples pour obtenir une anesthésie de durée indéterminée, on réinjecte suivant les cas de 10 à 20 centigrammes de Kémithal chaque fois que cela est jugé nécessaire.

Enfin on a employé [GORDON et GIBBONS (2)], [DAVIES, (inédit)] la solution à 1 % dans du sérum salé, en perfusion, pour entretenir l'anesthésie, la dose moyenne étant de 1 gramme par heure, la dose maxima 7 grammes en 2 heures.

Action sur la respiration

Les auteurs sont unanimes pour constater que le Kémithal produit un degré moindre de *dépression respiratoire* que les autres barbituriques, ce qui, en cas d'anesthésie d'introduction par dose unique, facilite beaucoup le passage à l'anesthésie principal par inhalation.

Sous anesthésie profonde, le centre respiratoire semble conserver sa capacité à répondre à des doses stimulantes de CO².

Enfin, le *laryngospasme* paraît moins à redouter qu'avec les autres barbituriques et en particulier le Penthothal. Si DAVIES qui l'a administré 415 fois chez 325 malades a observé, au cours des 122 premières anesthésies 4 cas de spasme laryngé, les expériences de GILLIES (inédit) sont rassurantes de ce point de vue. Cet auteur a étudié dans 70 cas consécutifs la possibilité de déclenchement du spasme, au cours de la narcose au Kémithal.

Après prémédication par morphine-atropine, le malade était endormi par des doses variant de 0 gr. 50 à 1 gramme du produit et suffisantes pour procurer la résolution musculaire de la mâchoire. Exposant alors la glotte à l'aide d'un laryngoscope, il la touchait soit avec un tube trachéal, soit avec une pince et dans aucun cas cette manœuvre ne déterminait de spasme laryngé.

Action sur l'appareil circulatoire

Certains auteurs auraient constaté des irrégularités minimes et transitoires du *pouls*.

En général, au début de l'anesthésie, il se produit une faible baisse de la *pression maxima*, suivie d'un retour rapide à la normale, souvent même d'une légère augmentation.

Dans 12 cas, MACINTOSH et SCOTT (4) ont pris des *électrocardiogrammes* avant, pendant et après Kémithal, ils n'ont observé aucune modification notable du tracé.

Action sur le foie

MACINTOSH et SCOTT (4) se basant sur les tests de l'excrétion de l'acide hippurique et de la tolérance du glucose n'ont noté qu'une diminution passagère de la fonction hépatique, non décelable cliniquement. D'ailleurs de nombreux malades

atteints d'affections hépatiques avérées ont supporté le Kémithal sans aucun dommage.

Action sur la musculature

La résolution musculaire varie avec la dose employée ; elle est généralement satisfaisante pour les opérations sur l'abdomen et en particulier sur les organes pelviens. La chute de la mâchoire facilite l'intubation trachéale.

Expérimentalement, dans 40 cas, HALTON (3) a combiné le Kémithal à la d-tubocurarine. Il a pu diminuer de moitié la dose d'anesthésique.

Suites de l'anesthésie

L'heure du *réveil* dépend des facteurs habituels : type de malade, prémédication, durée et gravité de l'opération, dose totale administrée. Il se produit généralement sans incident et MACINTOSH et SCOTT (4) ainsi que GORDON et GIBBONS (2) remarquent qu'il y a moins de tendance à l'*agitation* qu'avec les autres barbituriques.

L'injection sous-cutanée accidentelle de solutions à 10 % donne rarement des *réactions locales* sérieuses et avec le Kémithal à 10 ou à 5 % il n'y a pas plus de *thromboses* qu'avec les autres barbituriques.

B. VOIE RECTALE. — MACINTOSH et SCOTT (4), chez 10 adultes bien portants, ont obtenu des résultats satisfaisants en administrant 45 minutes avant l'opération une solution de 3 grammes de Kémithal dans 60 cc. d'eau.

RÉSULTATS CLINIQUES

Nous possédons actuellement des renseignements sur environ 3.500 anesthésies par le Kémithal, les unes ont déjà été publiées, les autres sont encore inédites et nous ont été aimablement communiquées par l'*Imperial Chemical Ltd.*

MAC DONALD (inédit) l'a utilisé chez 700 malades de 8 à 84 ans pour des *opérations variées*. Il a été frappé par la faible toxicité du produit qu'il considère comme très indiqué chez les *tuberculeux pulmonaires* en évolution ou récemment guéris.

En gynécologie et en orthopédie, après une dose initiale unique, il a continué par du protoxyde d'azote.

GORDON et GIBBONS (2) l'ont expérimenté pendant un an en *chirurgie générale* pour 372 opérations, soit seul, soit combiné à d'autres méthodes ; ils le jugent surtout avantageux pour les anesthésies de longue durée.

HALTON (3) s'en est servi pour 700 opérations variées dont 300 thoraciques. Il apprécie la bonne résolution des muscles de la mâchoire qui facilite l'*intubation trachéale* grâce à une dose très inférieure à la dose toxique. Il l'a utilisé pour la

bronchoscopie avec des doses moyennes de 1 gr. 50 chez l'homme, 1 gramme chez la femme et 0 gr. 50 à 1 gramme chez l'enfant.

Pour les *opérations thoraciques* ne nécessitant pas la baro-narcose mais pour lesquelles il est désirable d'avoir des mouvements respiratoires minimes, il donne du Kémithal par injections multiples en lui associant 2,5 l. d'oxygène à la minute, par un tube endo-trachéal.

En oto-rhino-laryngologie, EVANS (inédit) l'utilise à la dose de 1 à 2 grammes complété par l'intubation trachéale, dans 100 cas.

*
*
*

Notre expérience personnelle est basée sur 28 anesthésies (1) ; 9 fois nous avons utilisé le Kémithal seul, 16 fois il a été complété par du protoxyde d'azote-oxygène auquel dans 3 cas on a ajouté de faibles quantités d'éther.

Nous avons toujours employé la solution à 10 % qui a été faite 18 fois dans l'eau et 10 fois dans le Subtosan (Tabl. I).

TABLEAU I

	Nombre d'anesthésies	Mode d'administration			Avec Relaxar	Avec 3602 RP	+ Intocostrin ou tubocurarine
		Kémithal seul	+ N ² O	+ N ² O + Éther			
Kémithal + H ² O.....	18	7	8	3	1		
» + Subtosan...	10	2	8		3	1	2
Total	28	9	16	3	4	1	2

Dans les deux solvants, la dissolution est moins rapide que celle du Pentothal. Avec le Subtosan, la solution a l'aspect opalescent, laiteux, que nous avons déjà signalé dans une précédente communication sur le Pentothal-retard (*Anesthésie et Analgésie*, t. VI, p. 337), ce qui n'a aucune répercussion sur la valeur de l'anesthésie. QUEVAUVILLER (*ibid.*, p. 346) pense que ce trouble est dû aux sels minéraux qui accompagnent la polyvinylpyrrolidone dans le Subtosan.

(1) L'Imperial Chemical (Pharmaceuticals) Ltd.-Manchester, a mis gracieusement à notre disposition le Kémithal qui nous a permis de pratiquer ces anesthésies. Nous tenons à la remercier ici.

Dans la mesure où le nombre restreint de nos observations nous permet de tirer des conclusions valables, il nous a semblé qu'avec le Subtosan l'économie de Kémithal n'était pas aussi sensible qu'avec le Pentothal-Subtosan.

En ce qui concerne la puissance relative du Kémithal-eau et du Pentothal-eau, nous avons comparé deux séries analogues d'interventions (tableau II).

TABEAU II

Variété d'opération	Dose moyenne employée	
	Kémithal seul	Pentothal seul
Hernies simples.....	1 g. 56	0 g. 85
Appendicites simples.....	1 g. 56	0 g. 77

Nos 28 anesthésies se répartissent ainsi que l'indique le tableau III.

Le passage à l'éther (3 fois) sous anesthésie au Kémithal-prot oxyde d'azote se fait sans incident (toux).

L'intubation trachéale pratiquée 4 fois, dont une par voie nasale, a toujours été facile.

L'association au *curare* (Intocostrin ou d-tubocurarine) et aux pseudo-curarisants de synthèse donne des résultats semblables à ceux obtenus avec le Pentothal.

Le réveil a été rapide, sans agitation, sauf dans un cas (gastrectomie) chez un malade ayant reçu 2 gr. 60 du produit.

Une seule de nos malades a présenté des vomissements tout l'après-midi du jour de l'opération (hématoalpynx).

Enfin, dans un cas, nous avons observé une complication pulmonaire passagère (*atélectasie*). Il s'agissait d'un malade fatigué, opéré de gastrectomie pour ulcère. — Kémithal-retard 4 gr. + d-tubocurarine: intubation facile. Pâleur postopératoire très marquée.

A la 48^e heure, clocher thermique à 39°,8, expectoration difficile. — Alcool intraveineux. Le lendemain, crache abondamment et la température tombe à 37°,5.

Nos 28 anesthésies nous permettent de confirmer les constatations de nos collègues anglais en ce qui concerne: l'induction simple et rapide; la dépression respiratoire moins marquée qu'avec le Pentothal; l'absence de retentissement sur l'appareil circulatoire et l'excellence de la narcose.

TABLEAU III

	Dose de Kémithal en g.		Complété par		Curare	Pseudo-Curarifants	Observations
	Eau	Sub-tosun	N°0	N°0 + éther			
Adénome du sein	0,85		+				
Hernie ing.	2,00			+			
" "		2,10	+				
" " bilatérale ..	1,60		+				
" " " ..	1,00		+				
" " " ..	1,75						
" " " ..	1,35						
" ombilicale	2,00						
Appendicite	1,20		+				
" "	1,75		+			+	relaxar 7 cc.
" "	2,00						
" "	1,70						durée 24'
" "		1,80					durée 18'
" "		1,80					durée 14'
" "	1,70		+				durée 23', résistant
" "	1,15		+				
" "	1,00						
" rétrocaecale	2,00			+			durée 55'
" + diastasis des droits	1,00			+			
" voie médiane ..		2,50	+			+	durée 1h5, relaxar 10 cc.
Cure d'éventration	2,00		+			+	relaxar 20 cc.
Laparotomie exploratrice		1,50	+			+	3602 RP
Hématosalpinx	2,20		+				intocostim 200 unités, intubation facile
Gastrectomie	2,60		+			+	la vomi tout l'après-midi
							relaxar 18 cc., intubation facile ; agitation au réveil
Gastrectomie		4,00	+			+	d-tubocurarine 15 mgr., intubation facile, pâleur post-anesthésique. Atélectasie pulmonaire
Hallux valgus	1,50		+				
Cerclage du tibia		2,50	+				intubation nasale (maiale gras)
Diastasis tibio-péronier.	2,00		+				
Total des cas	18	10	16	3	2	5	
	28						

(Travail de la Clinique thérapeutique chirurgicale de l'Hôpital de Vaugirard.)

Professeur J. SÉNÈQUE.

BIBLIOGRAPHIE

1. CARRINGTON (H. C.) et RAVENTOS (J.). — *Brit. J. Pharm.*, 1946, **1**, 215.
 2. GORDON (R. A.) et GIBBONS (A. K.). — *Lancet*, 1946, **250**, 768.
 3. HALTON (J.). — *Lancet*, 1946, **250**, 771.
 4. MACINTOSH (R. R.) et SCOTT (R. D.). — *Lancet*, 1946, **250**, 767.
-

BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ D'ÉTUDES SUR L'ANESTHÉSIE ET L'ANALGÉSIE

ASSEMBLÉE GÉNÉRALE
DU 16 JANVIER 1947

Présidence de M. Robert MONOD

M. Robert Monod, président. — Clovis VINCENT, membre-fondateur de notre Société n'est plus.

C'est un homme exceptionnel qui vient de disparaître ; à peine mort, sa vie est déjà légendaire.

Dans toute l'histoire de la Médecine il existe sans doute bien peu de destinées comparables à la sienne.

Nature énergique, puissante, volontaire, il n'était pas de ceux qui s'abandonnent aux facilités de la vie, qui adoptent les idées admises et suivent les sentiers battus.

A chaque moment de sa vie, ce qui l'attire, c'est l'effort, le danger, la difficulté à vaincre, la victoire sur lui-même.

Tout dans sa carrière est contradictoire, un défi à l'opinion.

La neurologie lui apparaissait, a-t-il dit, comme une jungle où il n'osait s'aventurer. Il s'y engage, attiré par les méthodes rigoureuses de Babinski.

La guerre de 1914-1918 éclate. Mobilisé à l'arrière, il part volontaire au front, comme médecin de régiment. Parti comme médecin, c'est comme combattant qu'il se couvre de gloire.

Son brassard de la Croix-Rouge enlevé, il devient le héros légendaire de la prise de Vauquois.

Rapidement, Clovis VINCENT devient un grand neurologue de réputation mondiale.

Médecin jusqu'à 50 ans, à cet âge, il décide de devenir chirurgien. Dans une épreuve de force, il triomphe de la vieille querelle entre médecins et chirurgiens et envers et contre tout, obtient en 1933, dans son service de la Pitié, la création officielle d'un service de neuro-chirurgie.

Complétant de Martel, il crée la neuro-chirurgie française. Il devient membre de l'Académie de Chirurgie et c'est dans la section de chirurgie qu'il est élu à l'Académie de Médecine...

Enfin, dernière entorse au règlement, sans avoir été agrégé, sans avoir été professeur, Clovis VINCENT est nommé d'emblée en 1939 professeur de clinique neuro-chirurgicale.

Puis c'est la guerre, l'invasion, l'occupation, Clovis VINCENT, le combattant de Vauquois, entre dans l'armée secrète, devient un chef clandestin de la résistance médicale; grand savant, grand patriote, travailleur infatigable, c'est un honneur pour notre Société d'avoir compté parmi ses membres-fondateurs cette personnalité éminente, gloire de la médecine et de la France.

Nous avons également à déplorer la mort d'un de nos membres titulaires, M^{me} PIOT, un des premiers anesthésistes de carrière, élève de DESMAREST. En pleine activité professionnelle, M^{me} PIOT a été victime d'un accident stupide, d'autant plus regrettable, que veuve de notre collègue des Hôpitaux, PIOT, prématurément disparu, elle était chef de famille, ayant des enfants à sa charge.

Nous adressons à cette famille nos bien vives condoléances.

Élection de 8 membres titulaires

Votants : 18 ; Majorité : 10

Ont obtenu : MM. Sylvain BLONDIN	18 voix
CARA	18 —
CHEYMOL	18 —
GAVAUDAN	18 —
HAZARD	18 —
Marcel ROUX	18 —
MERLE D'AUBIGNÉ	17 —
BAUMANN	15 —

MM. BAUMANN, Sylvain BLONDIN, CARA, CHEYMOL, GAVAUDAN, HAZARD, MERLE D'AUBIGNÉ et Marcel ROUX sont élus *membre titulaire* de la Société.

Élection de 2 membres correspondants nationaux

Ont obtenu : MM. BRÉHANT 18 voix

DIEUDONNÉ 18 —

MM. BRÉHANT et DIEUDONNÉ sont élus *membre correspondant national* de la Société.

Élection d'un membre correspondant étranger

M. William W. MUSHIN est élu à l'unanimité *membre correspondant étranger* de la Société.

Conseil de Direction

MM. QUEVAUVILLER, en remplacement de M. RÉGNIER, décédé, Daniel CORDIER, en remplacement de M. FREDET, décédé, J. LAVOINE et Robert MONOD, rééligibles, sont élus à l'unanimité.

BUREAU POUR L'ANNÉE 1947

<i>Président,</i>	M. Robert MONOD.
<i>Vice-Président,</i>	M. Auguste TOURNAY.
<i>Secrétaire général,</i>	M. G. JACQUOT.
<i>Secrétaire annuel,</i>	M. J. LAVOINE.
<i>Trésorier,</i>	M. M. THALHEIMER.
<i>Archiviste,</i>	M. D. BOVET.

ASSEMBLÉE GÉNÉRALE DU 15 JANVIER 1948

Présidence de M. Robert MONOD

M. Robert Monod, président. — Je voudrais vous dire quelques mots sur la situation actuelle de l'anesthésie telle qu'elle se présente au début de cette année.

Vous savez que notre Société, déjà ancienne, a été fort compromise dans son activité par suite de l'interruption due à la guerre et vous n'ignorez pas pour quelles raisons nous avons dû suspendre nos séances.

On nous a reproché, un peu avec raison, d'avoir fait une Société trop savante, une société tournée vers la recherche et de n'avoir pas donné une part assez grande à la pratique. Nous avons cherché, au contraire, à donner à notre compagnie une vie, une activité tournée davantage vers la pratique et à ce point de vue là nous avons encore un très grand effort à faire, car malgré la création de notre Société, malgré la Revue que nous publions, il est certain que l'anesthésie n'a pas encore en France la situation qu'elle a à l'étranger, et notamment dans les pays anglo-saxons, et ceci est très regrettable. Je parle évidemment d'abord en chirurgien : nous nous rendons compte actuellement qu'une des causes du grand retard qui met aujourd'hui la chirurgie française en retrait par rapport aux autres pays, est justement le fait que la pratique de l'anesthésie n'est certainement pas ce qu'elle devrait être et n'a pas le degré de perfection qu'elle a atteint ailleurs.

C'est grâce aux méthodes nouvelles de l'anesthésie que la chirurgie a pu s'attaquer à des opérations qui autrefois paraissaient inabordables, par exemple dans le domaine de la neuro-chirurgie, de la chirurgie thoracique et plus récemment de la chirurgie circulatoire et vasculaire ; nous voyons en effet dans ce dernier domaine faire des opérations qui défient presque le bon sens, des opérations extrêmement hasardeuses ; or si ces opérations sont possibles, si on a pu s'attaquer à la chirurgie de l'œsophage, si on arrive à enlever un pancréas, c'est grâce au perfectionnement atteint par l'anesthésie et à l'habileté des anesthésistes.

C'est pourquoi je crois que nous devons créer en France un corps d'anesthésistes compétents et entraînés. Il n'y a en effet aucune raison pour que nous ne puissions réaliser en France les opérations que nous voyons faire maintenant dans certains pays, opérations qu'un nombre limité de chirurgiens français particulièrement doués ont pu réussir récemment, alors qu'elles se font couramment à l'étranger.

Ceci pour vous dire que, de plus en plus, nous devons donner à notre Société cette impulsion, dans le sens de la pratique, dans le sens de la création de Centres d'anesthésie qui permettront de donner à cette branche de la chirurgie l'essor qu'elle doit avoir.

Or, à ce point de vue, les perfectionnements ne peuvent se faire qu'à l'hôpital, c'est là que nous arriverons à former les cadres d'anesthésistes. Et il est extrêmement satisfaisant que nous ayons enfin obtenu, après dix années d'efforts et de démarches, que l'Assistance publique — pour rester dans le domaine de Paris — ait consenti à reconnaître l'anesthésie comme une spécialité, et à créer un concours réservé à l'anesthésie. C'est ainsi qu'il n'y a pas deux mois un concours a eu lieu pour la création de quinze postes d'assistants-anesthésistes. Je sais que ce n'est pas parfait, que la situation des anesthésistes n'est pas ce qu'elle devrait être mais c'est un pas en avant, une consécration officielle qui nous permettra à l'hôpital de créer une école d'anesthésie, des cadres d'anesthésistes, qui pourront aller dans les autres départements, devenir des professeurs d'anesthésie et même il est possible que nous arrivions à avoir des médecins-anesthésistes des hôpitaux qui permettront de centraliser ces cadres.

Il va sans dire que ces Centres d'anesthésistes qui sont en fonction dans quelques hôpitaux se compléteront de Centres de réanimation pour que dans certains de ces hôpitaux nous ayons à la fois des anesthésistes excellents et la possibilité d'appliquer la réanimation, comme cela se fait à l'étranger.

Je tenais à mettre l'accent sur cette nouvelle orientation que l'anesthésie est en train de prendre. Je me réjouis de voir que peut-être notre Société y a contribué, et par conséquent je vous félicite tous d'avoir pendant des années lutté pour atteindre ce but, et je suis heureux de voir parmi nous certains de nos membres qui ont été les pionniers de l'effort que nous avons fait en créant cette Société. Je vous remercie d'avoir contribué aux progrès de l'anesthésie qui rayonne à côté de la pratique de la chirurgie.

Nous avons proposé à l'Académie de Chirurgie de faire une séance mixte. Je crois en effet que trop de chirurgiens se sont désintéressés de l'anesthésie, ne font pas l'effort nécessaire pour s'associer à nos travaux et ne se rendent pas compte peut-être de ce qu'on peut faire dans ce domaine. Il y a grand intérêt à ce que les chirurgiens et les usagers de la chirurgie s'associent aux travaux de notre Société.

Dans ces conditions, ce ne sera peut-être qu'un premier contact, mais j'espère qu'il se renouvellera ensuite. J'espère que M. ROUVILLOIS nous aidera pour que nous établissions un programme mixte, une séance mixte, réservée à l'anesthésie conjointement à la chirurgie, séance qui aurait lieu à l'Académie de Chirurgie.

Élection de 8 membres correspondants nationaux

Votants : 16 ; Majorité : 9

Ont obtenu : MM. GIBERT (Caumont-Avignon)	16 voix
LE MAGOUROU (Tours)	16 —
FAURE (Paris)	15 —
LACOMBE (Issoudun)	15 —
LEBEL (Mantes)	15 —
LUCCIONI (Marseille)	14 —
MEYER-MAY (Pointre-à-Pitre)	14 —
ARON (Tours)	13 —

MM. ARON, FAURE, GIBERT, LACOMBE, LEBEL, LE MAGOUROU, LUCCIONI et MEYER-MAY sont élus *Membre correspondant national* de la Société.

Élection de 10 membres correspondants étrangers

MM. DA SILVA PRADO (São-Paulo), NESI (Buenos-Aires), COOPER (Buenos-Aires), DELORME (Buenos-Aires), WRIGHT (Buenos-Aires), GOYENECHEA (Buenos-Aires), ARANES (Quilmes), CARILLO-MAURTUA (Lima), SPINADEL (Prague) et KATEB (Liban) sont élus à l'unanimité *Membre correspondant étranger* de la Société.

Élection de 2 membres honoraires

MM. BASSET et JEANBRAU sont élus à l'unanimité *Membre honoraire* de la Société.

Conseil de direction

MM. D. CORDIER, JACQUOT, ROUVILLOIS et THALHEIMER sont réélus à l'unanimité.

BUREAU POUR L'ANNÉE 1948

<i>Président,</i>	M. Robert MONOD.
<i>Vice-Président,</i>	M. Auguste TOURNAY.
<i>Secrétaire général,</i>	M. G. JACQUOT.
<i>Secrétaire annuel,</i>	M. J. LAVOINE.
<i>Trésorier,</i>	M. M. THALHEIMER
<i>Archiviste,</i>	M. D. BOVET.

ASSEMBLÉE GÉNÉRALE DU 13 JANVIER 1949

Présidence de M. Robert MONOD

Élection de 8 membres titulaires

Votants : 15 ; Majorité : 8

Ont obtenu : MM. GERMAIN	15 voix
HERZOG	15 —
HUSSENSTEIN	15 —
LEBEL	15 —
MONOD (Olivier)	15 —
PETIT	15 —
VALETTE	15 —
JUBÉ	13 —

MM. GERMAIN, HERZOG, HUSSENSTEIN, JUBÉ, LEBEL, MONOD, PETIT et VALETTE, sont élus *Membre titulaire* de la Société.

Élection de 13 membres correspondants nationaux

Ont obtenu : MM. BATAILLE (Chaumont-en-Vexin)	15 voix
BÉDARD (Nice)	15 —
HUGUENARD (Paris)	15 —
PRIEUR (Château-Thierry)	15 —
FLAISLER (Paris)	14 —
FRANCESCHI (Marseille)	14 —
LASSNER (Paris)	14 —
LEMOINE (Bayonne)	14 —

Mmes MANDEL (Paris)	14 voix
RIEUNAU-SERRA (Toulouse)	14 —
SÉRAFINO (Marseille)	14 —
MM. POLACO (Paris)	14 —
WORM (Paris)	14 —

Mmes MANDEL, RIEUNAU-SERRA, SÉRAFINO, MM. BATAILLE, BÉDARD, FLAISLER, FRANCESCHI, HUGUENARD, LASSNER, LEMOINE, POLACO, PRIEUR et WORM, sont élus *Membre correspondant national* de la Société.

Élection de 4 membres correspondants étrangers

MM. LUND (Oslo), MORCH (Copenhague), RIBEIRO (Rio-de-Janeiro) et Alonso VIAL (Santiago-de-Chili) sont élus à l'unanimité *Membre correspondant étranger* de la Société.

Conseil de direction

Mlle J. LÉVY, MM. TOURNAY, J. GOSSET et MARCENAC sont réélus à l'unanimité.

BUREAU POUR L'ANNÉE 1949

<i>Président,</i>	M. Robert MONOD.
<i>Vice-Président,</i>	M. Auguste TOURNAY.
<i>Secrétaire général,</i>	M. G. JACQUOT.
<i>Secrétaire annuel,</i>	M. J. LAVOINE.
<i>Trésorier,</i>	M. THALHEIMER.
<i>Archiviste,</i>	M. BOVET.

Prix de la cotisation

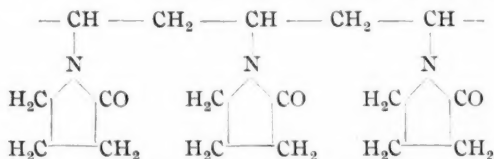
Le prix de la cotisation pour 1949 est fixé à 1.500 francs.

LE SUBTOSAN HYPERTONIQUE PROLONGE CHEZ LA SOURIS LA DURÉE DE L'ANESTHÉSIE INTRAVEINEUSE A L'ÉVIPAN

PAR

André QUEVAUVILLER

On emploie comme succédané du plasma sanguin, une solution aqueuse, en présence de divers composants minéraux (*), à 3,5 % de polyvinylpyrrolidone (J. BOUDREAU) (1). Ce corps, de formule partielle ci-dessous, est une substance colloïdale à poids moléculaire très élevé, de l'ordre de 25.000, qui donne dans ces



conditions une solution légèrement hypervisqueuse par rapport au sérum sanguin, stérilisable, connue en Allemagne sous le nom de PÉRISTON, en France sous les noms de solution 143. R. P. ou *Subtosan*. P. DUREL et P. LAROUX (2) ont proposé son emploi, sous forme de solution hypertonique très visqueuse à 20 % de polyvinylpyrrolidone comme « véhicule-retard » et ont rapporté les résultats très favorables obtenus par les voies sous-cutanée et intramusculaire avec l'insuline,

(*) Polyvinylpyrrolidone.....	35 gr.
Chlorure de sodium	8 gr.
Chlorure de potassium	0 gr. 42
Chlorure de calcium à 6 H ₂ O.....	0 gr. 500
Chlorure de magnésium à 6 H ₂ O.....	0 gr. 005
Acide chlorhydrique N	17 cm ³ 100
Bicarbonate de soude	1 gr. 680
Eau distillée q. s. p	1.000 gr.

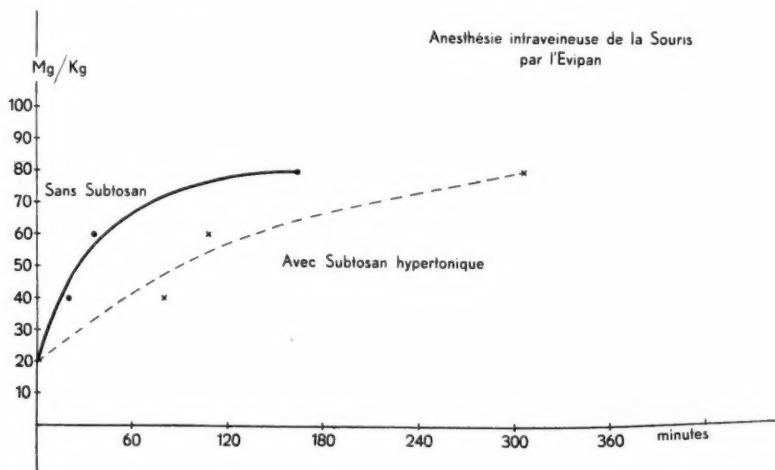
Cette solution isotonique ($\Delta = -0,7$) a un pH d'environ 6, d'après M. LACHAUX, *Libre Pharmacie* 1946, n° 20, 17.

la novocaïne et la pénicilline. F. MEIDINGER (3) a pu prolonger ainsi chez le Cobaye l'anesthésie par infiltration à la scurocaïne. Nous-mêmes avons constaté que ce phénomène retard existe par voie intraveineuse puisque l'élimination urinaire de la quinine, administrée dans la veine du Lapin, est ralentie par le Subtosan hypertonique (4).

Il nous a paru intéressant, du point de vue théorique, de voir s'il est possible de prolonger par cet artifice l'anesthésie barbiturique intraveineuse. Nous avons expérimenté sur la Souris à laquelle nous avons injecté des quantités variables de solution extemporanée à 5 % d'évipan (Hexobarbital-N-méthylcyclohexénylméthylmalonylurée) dans l'eau bidistillée ou dans le subtosan hypertonique. L'injection a été faite à la vitesse de 1/20^e de cm³ à la seconde environ dans une des veines caudales de Souris mâles, de 20 à 30 grammes provenant du même élevage. Avec ou sans subtosan, la dose de 20 mg/Kg produit de la titubation avec exagération des réflexes, sans narcose. À dose suffisante l'animal se frotte le museau, présente de la dyspnée pendant l'injection et la narcose s'installe immédiatement. Il y a diminution du rythme et de l'amplitude respiratoires, résolution musculaire et hypothermie. La Souris est alors placée sur le dos à la température du laboratoire (15°), et l'on compte comme durée d'anesthésie le temps qu'elle met à se tourner spontanément en décubitus ventral. Le tableau ci-dessous donne les temps observés en fonction des doses. Les courbes ont été tracées à partir de ces données expérimentales en portant en abscisses les moyennes arithmétiques des durées d'anesthésie, en ordonnées les doses de barbiturique injectées.

Doses en mg. par Kg.	Évipan seul	Évipan avec subtosan hypertonique
20	o - o - o - o	o - o - o - o
40	5' - 6' - 10' - 10' 19' - 35' - 39' - 40'	9' - 33' - 47' - 56' 1 h. 2' - 1 h. 15' - 1 h. 38' - 4 h. 25'
60	15' - 22' - 27' - 32' 34' - 40' - 52' - 61'	32' - 33' - 36' - 1 h. 17' 2 h. 46' - 2 h. 51' - 3 h. 15' - 3 h. 58'
80	1 h. 8' - 1 h. 10' - 1 h. 30' 2 h. 5' - 2 h. 30' - 2 h. 57' 4 h. 48' - 5 h. 46'	2 h. 17' - 4 h. 20' - 4 h. 31' 5 h. - 5 h. 24' - 6 h. 7' - 6 h. 20' 7 h. 2'
100	1 h. 23' - 1 h. 48' - 1 h. 54' 2 h. 2' - 5 h. 44' - 6 h. 55' 2 morts	5 morts sur 5
120	4 morts sur 4	

On voit que l'hexobarbital en présence de subtosan hypertonique est presque deux fois plus actif que l'hexobarbital en solution aqueuse. En effet une anesthésie de 30 minutes est provoquée avec 31 mg/Kg d'évipan-retard alors qu'il faut 53 mg/Kg environ d'évipan seul. Mais il y a un accroissement concomitant de la toxicité puisque la dose minimum toujours mortelle est de 120 mg/kg pour l'évipan en solution aqueuse et de 100 mg/Kg pour l'évipan en solution dans le subtosan hypertonique. Toutefois si l'on calcule la marge de sécurité en divisant la dose toujours mortelle par une dose de même activité anesthésique, on trouve pour une anesthésie de 60 minutes par exemple $\frac{120}{67} = 1,79$ dans le premier cas et $\frac{100}{42} = 2,38$ dans le second, pour une anesthésie de 120 minutes $\frac{120}{78} = 1,53$ pour l'évipan seul et $\frac{100}{57} = 1,75$ pour l'évipan-retard. L'adjonction de subtosan hypertonique allonge donc plus la durée d'anesthésie, qu'elle n'augmente la toxicité.



Les phénomènes retard observés avec le subtosan hypertonique, dans le genre de ceux qui sont rapportés ici, relèvent vraisemblablement d'un mécanisme physique. Il y a sans doute adsorption du barbiturique sur la micelle du colloïde, avec élution secondaire lente ou bien, comme l'ont rapporté DUREL et LAROUX (2) séjour plus prolongé de la solution de polyvinylpyrrolidone dans les vaisseaux

avec rétention d'eau, ce qui freine l'élimination du produit adsorbé. Quoi qu'il en soit il semble que si l'élimination du barbiturique est ainsi ralentie, sa destruction par l'organisme n'est pas entravée puisque la toxicité globale n'est pas accrue en proportion de l'action pharmacologique. Ces résultats mettent en évidence une fois de plus l'influence de l'état physico-chimique de la forme de présentation des médicaments sur leur activité pharmacodynamique, ils n'ont donc pas seulement un intérêt théorique. Bien que la prolongation de l'anesthésie intraveineuse soit communément assurée chez l'homme au moyen des injections répétées, il paraît possible, par l'adjonction de polyvinylpyrrolidone, d'utiliser moins de barbiturique pour une anesthésie de durée correspondante, en opérant avec la prudence (vitesse d'injection et quantités injectées) que recommande l'hyperviscosité de la solution (*).

(Faculté de Pharmacie de Paris.)

BIBLIOGRAPHIE

- (1) BOUDREAUX (J.). — *Paris-Médical.*, 1945, n° 3, 23.
- (2) DUREL (P.) et LAROUX (P.). — *Gaz. Méd. France*, 1946, 53, n° 6, 151.
- (3) MEIDINGER (F.). — *CR. Soc. Biol.*, 1945, 139, 907.
- (4) QUEVAUVILLER (A.). — *Rev. Pat. et Méd. Trop.*, 1946, 29, 225, et *Ann. Pharm. Fr.*, 5, 93, 1947.

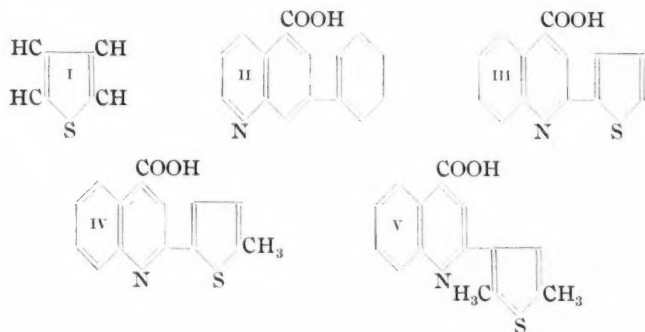
(*) Depuis la communication de cette note, nous avons constaté, à la demande de M. G. JACQUOT, que les phénomènes sont semblables avec l'éthyl (1-méthyl-butyl) thio-barbiturate de sodium ou Pentothal.

RENFORCEMENT OU DIMINUTION DE L'ANESTHÉSIE LOCALE ET CALCÉMIE ÉTUDE DE L'ATOPHAN ET DE SES ISOLOGUES THIOPHÉNIQUES

PAR

André QUEVAUVILLER

L'action analgésique de l'acide phénylcinchoninique (II), plus connu sous les noms d'Atophan ou Cinchophène, a été constatée depuis longtemps par les cliniciens. Celle du Thiophène (I), est de donnée plus récente. M. LOEPER et R. LESOBRE (9) ont signalé en effet dans ces dernières années, outre les bons effets obtenus avec une solution huileuse de ce carbure soufré dans la thérapeutique antirhumatismale, une action antalgique indéniable. En dehors de l'intérêt évi-



dent de l'association dans une même molécule des propriétés antirhumatismales de l'Atophan et du noyau thiophène, il a paru que la substitution du radical thiényle au radical phényle dans l'acide phénylquinoléinocarboxique permettrait peut-être d'accroître l'activité analgésique de ce dernier. L'idée de cette substitution n'est d'ailleurs pas nouvelle car l'isologue le plus simple, l'acide 2-thiényl-

cinchoninique (III) a été préparé dès 1919 par HARTMANN et WYBERT (4), mais ces auteurs ont signalé que ce produit présente l'inconvénient de développer *in vivo* une coloration violette dans les tissus et l'urine des animaux expérimentés. Comme cette coloration se porte électivement sur le cartilage et les fibres élastiques, ce produit a été préconisé par UHLMANN (24) et par ROMAN (20) comme moyen de coloration vitale de ces tissus.

En 1939 STEINKOPF, BARLAG et V. PETERSDORFF (21) ont obtenu l'acide 2x-méthylthiénylcinchoninique (IV) et l'acide 2x2' diméthylthiénylcinchoninique (V), acides qui, d'après une communication privée de DOHRN, possèdent les propriétés du Cinchophène mais ne provoquent pas l'apparition de matières colorantes. Les auteurs ont supposé que cette particularité est liée à la présence d'un hydrogène libre en x du soufre.

L'étude pharmacodynamique de ces produits n'avait pas dépassé le stade d'information, vraisemblablement en raison des trop faibles quantités préparées, l'obtention du thiophène étant restée jusqu'à ces dernières années extrêmement coûteuse. Mais deux sources de ce carbure soufré semblent permettre maintenant son emploi à l'échelle industrielle : une source étrangère qui peut fournir, paraît-il, le thiophène synthétique en quantités appréciables et surtout une source française qui livre actuellement, non pas le thiophène pur, mais des mélanges d'homologues du thiophène obtenus par rectification des produits liquides prenant naissance par pyrogénéation des calcaires bitumineux de la région de l'Ain.

C'est à partir de l'un de ces mélanges, distillant entre 115° et 130°, que P. CHABRIER et B. TCHOUBAR (2) ont préparé, par condensation des cétones avec l'isatine, un produit que nous avons nommé par commodité « Acide Cinchothiénique ». Il contient 90 %, d'acide 2x méthylthiénylcinchoninique et 10 % d'acides 2x éthyl- et 2x2' diméthylthiénylcinchoniniques. C'est une poudre jaune clair, PF = 190°, insoluble et très difficilement mouillable par l'eau.

Nous avons montré (11) que la toxicité aiguë de cet acide cinchothiénique est par voie buccale, chez la Souris, deux fois plus petite et que sa toxicité chronique chez le Lapin est du même ordre (bien que plus faible aux doses thérapeutiques) que celles de l'acide phénylcinchoninique. Il possède comme ce dernier des propriétés antithermiques et antipyrétiques (12) et il augmente l'élimination urinaire expérimentale de l'acide urique (13).

C'est dans le but de comparer l'activité analgésique de ces produits que nous avons été amené à étudier leur action sur l'anesthésie par la cocaïne. On sait en effet, que parmi les nombreuses substances susceptibles d'exalter l'activité des anesthésiques locaux (ions K, Mg, Ca, Sr, Ba, barbituriques, Morphine, bleu de méthylène, glucosides comme l'Adonidine, Caféine, Théophylline, ovalbumine, Adréaline, Ephédrine, etc...) (6) les analgésiques-antipyrétiques, qui par eux-mêmes n'ont pas d'action anesthésique locale ; ont la propriété, ainsi que l'ont

montré par exemple les recherches de RUUTH (19) et de STENDER (22) de potentialiser l'anesthésie cocaïnique. En particulier WEGER et AMSLER (26) ont signalé qu'une solution de chlorhydrate de cocaïne à 0,075 %, trop faible pour anesthésier la cornée du cobaye normal, montre une activité anesthésique locale nette si, une heure avant l'instillation oculaire de la solution alcaloïdique, on fait ingérer 1 gramme d'Atophan à l'animal.

Bien que ce phénomène ne puisse prétendre mettre en évidence une action analgésique puisqu'il apparaît sous l'influence de produits qui sont loin d'être considérés comme tels, il nous a paru qu'il pouvait nous renseigner sur l'intensité d'action pharmacologique relative d'acides aussi voisins que l'Atophan et l'acide cinchothiénique. Rappelons, en effet, que J. RÉGNIER (16) l'a mis à profit pour comparer l'action sédative de différents sels de morphine.

La technique de WEGER et AMSLER se prêtant mal à une évaluation quantitative, nous avons fait appel à la méthode de J. RÉGNIER (15), sur la cornée du Lapin. Après avoir vérifié que la seule injection sous-cutanée d'une solution de phénylcinchoninate ou de cinchothiénate de sodium n'abolit pas le réflexe oculopalpébral aux doses utilisées dans les essais ultérieurs, et qu'elle ne fait pas réapparaître une anesthésie cocaïnique terminée contrairement à ce que l'on observe avec la morphine administrée par voie intraveineuse (23), nous avons procédé aux expériences que nous rappelons ici :

Un lapin reçoit sur l'œil gauche, par exemple, deux gouttes d'une solution de chlorhydrate de cocaïne à 0,50 % et l'anesthésie provoquée est évaluée au crin conformément au code de J. RÉGNIER. On injecte alors à l'animal, par voie sous-cutanée, une solution de Phénylcinchoninate de sodium. Une heure après, l'œil droit reçoit la même solution de chl. de cocaïne et l'anesthésie est appréciée selon le même procédé.

Après un repos suffisant le lapin est traité de même façon, mais l'œil gauche est alors interrogé en dernier. L'animal subit ensuite, dans les mêmes conditions, l'injection d'une solution de cinchothiénate de sodium.

Une série de quatre lapins a été ainsi travaillée pour chaque dose de chacun des analgésiques, de manière à obtenir la moyenne de 8 yeux :

- a) pour la solution de chlorhydrate de cocaïne à 0,50 % sans analgésiques.
 - b) pour la même solution de chlorhydrate de cocaïne à 0,50 % après Phénylcinchoninate ou Cinchothiénate de sodium.
 - c) pour une solution plus faible ou plus forte de chlorhydrate de cocaïne sans analgésique destinée à « encadrer » les résultats obtenus avec ces derniers.
- Les chiffres moyens du « nombre des excitations » sont les suivants :

1 ^{re} série	}	Chlorhydrate de cocaïne à 0,50 %.....	195
		+ Phénylcinchoninate Na M/5, 3 cc/Kg	121
		+ Cinchothiénate Na M/5, 3 cc/Kg	110
		Chlorhydrate de cocaïne à 0,25 %.....	85
2 ^e série	}	Chlorhydrate de cocaïne à 0,50 %.....	249
		+ Phénylcinchoninate Na M/5, 5 cc/Kg	311
		+ Cinchothiénate Na M/5, 5 cc/Kg	364
		Chlorhydrate de cocaïne à 1 %	418
3 ^e série	}	Chlorhydrate de cocaïne à 0,50 %.....	234
		+ Phénylcinchoninate Na M/5, 7 cc/Kg	401
		+ Cinchothiénate Na M/5, 7 cc/Kg	605
		Chlorhydrate de cocaïne à 1,5 %.....	657

On peut ainsi calculer, grâce à une formule d'interpolation, le titre de la solution de chlorhydrate de cocaïne qui seule, donnerait le même chiffre moyen que la solution à 0, 50 % potentialisée ou non par l'analgésique.

Dans ces conditions, la solution de chlorhydrate de cocaïne à 0,50 % agit, une heure après l'injection sous-cutanée du sel de sodium des acides étudiés, comme une solution à :

0,33 %	après 3 cc/Kg de Phénylcinchoninate Na M/5
0,30 %	après 3 cc/Kg de Cinchothiénate Na M/5
0,68 %	après 5 cc/Kg de Phénylcinchoninate Na M/5
0,90 %	après 5 cc/Kg de Cinchothiénate Na M/5
0,91 %	après 7 cc/Kg de Phénylcinchoninate Na M/5
1,42 %	après 7 cc/Kg de Cinchothiénate Na M/5

Ainsi l'action potentialisante ne s'observe qu'avec des doses suffisamment fortes, 0 gr. 25 et 0 gr. 35/Kg (en acide phénylcinchoninique). Elle est d'autant plus profonde que la dose est plus grande. Avec 0 gr. 15/Kg au contraire, il y a une action antagoniste.

Action potentialisante et action antagoniste sont plus marquées avec le Cinchothiénate de sodium qu'avec le Phénylcinchoninate. Le produit soufré montre ainsi une action neurotrope plus accentuée qu'il doit vraisemblablement à une modification, favorable à l'action pharmacologique, de la perméabilité de la cellule vivante sous l'influence du noyau thiophène.

Pour vérifier cette hypothèse, nous nous sommes adressé à une technique que nous avons d'ailleurs utilisée avec J. RÉGNIER dans d'autres recherches (17) et qui consiste à faire gonfler des muscles gastrocnémiens de Grenouille dans du liquide de Ringer et dans des solutions, dans ce même véhicule, de Phénylcinchoninate et de Cinchothiénate de sodium.

Nous avons suivi les variations de la perméabilité pour le liquide en calculant le pourcentage de variation du poids de muscle en fonction du temps, et nous avons cherché à connaître la perméabilité pour la drogue en dosant les acides dans les solutions de départ et celles dans lesquelles les muscles avaient été immergés.

Le tableau ci-dessous donne l'augmentation % à partir de la valeur de départ du poids du muscle en fonction du temps d'immersion (chaque chiffre représente la moyenne de trois essais).

Temps d'immersion	Liquide de Ringer	Phénylcinchoninate de sodium		Cinchothiénate de sodium	
		M 50	M 25	M 50	M 25
1 heure	10	6	4	5	2
2 heures	13	11	9	10	6
3 heures	16	13	12	10	10
4 heures	17	17	14	16	10
20 heures	25	30	14	19	8

Nous constatons que si tous les muscles absorbent du liquide, l'importance du gonflement est moins grande en présence des analgésiques. Il y a donc une diminution de perméabilité pour l'eau qui est plus marquée pour le Cinchothiénate que pour le Phénylcinchoninate (*). Il n'en est pas de même si l'on considère la perméabilité pour le sel.

En effet les chiffres que nous donnons maintenant expriment les quantités d'acides pesés après précipitation avec 2cc. de CHI_3 à 10 %, dans les solutions de départ et les mêmes solutions ayant imprégné les muscles pendant 20 heures.

CONCENTRATIONS	POIDS D'ACIDE, EN GR., DANS 10 CC. DE SOLUTION			
	<i>Acide phénylcinchoninique</i>		<i>Acide cinchothiénique</i>	
	Solution au départ	Solution d'immersion	Solution au départ	Solution d'immersion
M 25	0,096	0,097	0,117	0,107
M 50	0,044	0,043	0,058	0,050

Aux erreurs d'expériences près nous voyons ainsi que le muscle absorbe peu ou pas de Phénylcinchoninate de sodium alors qu'il se laisse pénétrer par le Cinchothiénate puisque la solution, dans laquelle le muscle a été plongé, contient moins d'acide qu'elle n'en avait au départ. La présence du noyau Thiophène accroît donc la perméabilité de la cellule vivante pour le sel.

(*) Cette diminution de perméabilité pour l'eau est due au noyau quinoléique. Nous l'avons observée avec la quinine et la percaïne.

Mais si les modifications de perméabilité de la cellule peuvent nous faire comprendre les différences d'intensité d'action des deux analgésiques, elles n'expliquent pas par quel processus ils agissent sur l'anesthésie locale à la cocaïne.

Trois hypothèses peuvent expliquer l'origine de ce phénomène :

La première s'appuie sur l'action de l'Atophan sur le centre de perception de la douleur ou au moins sur les voies de conduction à ce centre. Il y aurait donc à faible dose une action excitante, à dose plus forte une action sédatrice, plus marquées avec l'isologue thiophénique.

Cette hypothèse est rejetée par WEGER et AMSLER (26) qui expliquent le phénomène de synergie en attribuant à l'Atophan la propriété spéciale de « modifier les éléments nerveux périphériques de telle manière qu'ils deviennent plus sensibles à la cocaïne » sans préciser plus avant le mécanisme de cette modification.

En troisième hypothèse il nous a paru que ces phénomènes de synergie et d'antagonisme pouvaient être liés à une mobilisation du Calcium tissulaire. Comme l'équilibre ionique du système nerveux est fonction de l'équilibre ionique du sang, nous avons cherché à mettre en évidence des variations de la calcémie sous l'influence de l'Atophan et de ses isologues thiophéniques, en nous plaçant dans les conditions des expériences que nous avons exposées au début de ce travail.

Pour cela, avec M. GIRARD (14) dans des recherches que nous allons rappeler ici, nous avons prélevé au Lapin par ponction cardiaque, 6 cc. de sang pour connaître, par deux dosages, la calcémie de départ déterminée sur le sérum par la technique de L. VELLUZ et R. DESCHASEAUX adaptée par J. CHEYMOL (25). Un quart d'heure après l'animal a reçu par voie sous-cutanée 3 ou 5 ou 7 cc. de Phénylcinchoninate ou de Cinchothiénate de sodium M/5.

Solution injectée	Quantité en cc Kg	Calcémie de départ	Calcémie une heure après l'injection
Rien	0	86	85
Phénylcinchoninate Na M 5	3	72	92
	5	139	75
	7	112	92
Cinchothiénate Na M 5	3	64	89
	5	96	83
	7	95	65

Une heure après cette injection, une nouvelle ponction cardiaque de 6 cc. de sang a permis de connaître la valeur nouvelle de la calcémie. Le tableau ci-

dessus donne les résultats moyens obtenus sur des lapins de 2 kilogrammes environ, à l'aide de 2 ou 3 essais pour chaque dose de chacun des deux analgésiques. Les chiffres expriment la calcémie en milligrammes de Ca par litre.

Nous constatons ainsi que la calcémie normale du Lapin est assez variable comme l'ont signalé R. HAZARD et Ch. VAILLE (5) qui ont vu là une influence saisonnière. Nous confirmons leurs observations puisque les chiffres les plus hauts nous ont été donnés à une époque (mars-mai) correspondant à celle où ces auteurs ont vu une calcémie plus élevée. En outre nos essais témoins montrent que la ponction d'une telle quantité de sang, ne modifie pas à elle seule le taux du calcium sanguin ce qui s'accorde également avec les résultats de HAZARD et VAILLE. Aussi bien pour le Phénylcinchoninate que pour le Cinchothiénate nous observons une hypercalcémie avec la dose de 0 gr. 15 kg (approximativement en acide) et une hypocalcémie avec les doses de 0 gr. 25 et 0 gr. 35 kg. L'importance relative des variations ne permet pas une comparaison quantitative des deux analgésiques ce qui est peut-être dû au nombre limité des déterminations.

Si l'on se reporte aux résultats obtenus avec l'anesthésie cocaïnique, on voit que l'antagonisme s'accompagne d'une hypercalcémie, la potentialisation d'une hypocalcémie. Les deux phénomènes sont donc bien liés et nous pensons que le second peut expliquer le premier.

En effet, il est bien démontré, spécialement par les recherches de CLOETTA et de ses collaborateurs (3) entre autres, que les déplacements ioniques du sang proviennent de déplacements en sens inverse de l'équilibre ionique du système central. Pendant le sommeil il y a diminution du Ca du plasma sanguin. Dans l'état d'excitation au contraire, il y a augmentation du Ca du plasma. Bien mieux, si par application intracérébrale de Ca on produit un effet de narcose, la calcémie baisse.

Une hypocalcémie traduit donc une augmentation de la teneur du tissu nerveux en calcium, une hypercalcémie une diminution. Or nous savons par les recherches de J. LOEB (8) sur l'effet des sels précipitant ou non le calcium, que l'augmentation de la teneur du tissu nerveux en cet élément s'accompagne d'une diminution d'excitabilité et *vice versa*. De nombreux faits, en accord avec les idées de LOEB ont été mis en évidence, particulièrement par L. et M. LAPICQUE (27).

Nous comprenons ainsi pourquoi la dose de 0 gr. 15 kg de chacun des analgésiques qui est hypercalcémiant et de ce fait diminue la teneur du tissu nerveux en calcium, provoque une augmentation d'excitabilité des terminaisons nerveuses de la cornée qui s'oppose à l'action anesthésique de la cocaïne (antagonisme). En contre-partie, les doses de 0 gr. 25 et 0 gr. 35 kg hypocalcémiantes, et qui de ce fait augmentent la teneur du tissu nerveux en calcium, provoquent une diminution d'excitabilité des terminaisons nerveuses qui s'ajoute à l'action anesthésique de la cocaïne (potentialisation).

Ainsi les modifications des terminaisons nerveuses, imprécisées par WEGER et AMSLER, sont liées à une mobilisation de leur calcium tissulaire.

Cette action des analgésiques-antipyrétiques du type de l'Atophan doit être rapprochée de celle des hypnotiques comme la morphine ou des analeptiques comme la caféine. MATSCHULAN et AMSLER (10) ont observé en effet que le calcium renforce le synergisme cocaïne-morphine. Inversement BERTSCHICK (1) a constaté la disparition de ce synergisme au cours de l'accoutumance expérimentale à la morphine qui s'accompagne d'une mobilisation considérable du calcium tissulaire. HAZARD et VAILLE (5) ont d'ailleurs émis l'hypothèse qu'il y a corrélation entre l'action sédative de la morphine et l'hypocalcémie qu'ils ont observée chez le lapin, sous l'influence de doses non mortelles de cet alcaloïde.

Ces auteurs ont constaté de même une hypocalcémie sous l'influence de la caféine qui, selon LAUBENDER, LIPSCHITZ et WEINGARTEN (7) renforce également l'action anesthésique de la cocaïne.

Mais la relation entre ces phénomènes de potentialisation de l'anesthésie locale, et la mobilisation du calcium cellulaire qui semblait établie (*), apparaît encore plus nettement dans nos expériences puisque nous voyons les deux phénomènes changer en même temps de sens, selon la dose du même produit.

En résumé. Le renforcement de l'anesthésie de la cornée par la cocaïne s'observe chez le lapin aussi bien pour l'Atophan que pour son dérivé thiophénique, mais aux doses fortes (≥ 0 gr. 25 kg). Aux doses moindres il y a diminution de l'action anesthésique. Ces phénomènes sont plus marqués avec le dérivé soufre et ceci paraît dû au fait que le noyau thiophène favorise la perméabilité cellulaire à l'analgésique. Ils sont liés à des modifications de l'équilibre du calcium tissulaire puisque les doses synergiques provoquent une hypocalcémie, les doses antagonistes une hypercalcémie.

(Faculté de Pharmacie de Paris.)

BIBLIOGRAPHIE.

- (1) BERTSCHICK (G.). — *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1934, **177**, 56.
- (2) CHABRIER (P.) et TCHOUBAR (B.). — *C. R. Ac. Sc.*, 1944, **213**, 677. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1946, **13**, 332.
- (3) CLOETTA (M.), FISCHER (H.) et VAN de LOEFF. — *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1934, **174**, 589.
- (4) HARTMANN (M.) et WYBERT (E.). — *Helv. Chem. Acta*, 1919, **2**, 60.
- (5) HAZARD (R.) et VAILLE (Ch.). — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1934, **16**, 235.
- (6) LAUBENDER (W.). — *Handbuch der experimentellen Pharmakologie*, Supplément, 8^e volume. Springer, édit., Berlin, 1939.
- (7) LAUBENDER (W.), LIPSCHITZ (W.) et WEINGARTEN (R.). — *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1928, **138**, 153, et LAUBENDER (W.). — *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1928, **137**, 25.

(*) RENTZ (18) a montré que l'acidose chronique expérimentale diminue l'action anesthésique de la cocaïne sur la cornée. Il l'attribue à un appauvrissement du tissu en calcium.

- (8) LOEB (J.). — La dynamique des phénomènes de la vie. Traduction de H. Mouton. Alcan, édit., Paris, 1908.
- (9) LOEPFER (M.) et LESOBRE (R.). — *Bull. Soc. Ther.*, 1937, n° **10**, 238. Nutrition, 1937, **7**, 265. *Paris-Médical*, 1938, n° **49**, 420.
- (10) MATSCHULAN (G.) et AMSLER (C.). — *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1936, **182**, 87.
- (11) QUEVAUVILLER (A.). — *Thérapie*, 1946, **1**, 116.
- (12) QUEVAUVILLER (A.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1945, **139**, 525.
- (13) QUEVAUVILLER (A.). — *Annales Pharmaceutiques françaises*, 1946, **4**, 237.
- (14) QUEVAUVILLER (A.) et GIRARD (M.). — *Thérapie*, 1947, **2**, 23.
- (15) REGNIER (J.). — *Thèse Doct. Med.*, Paris, 1929.
- (16) REGNIER (J.) et LAMBIN (S.). — *Anesth. et Analg.*, 1937, **3**, 252.
- (17) REGNIER (J.) et QUEVAUVILLER (A.). — *Anesth. et Analg.*, 1938, **4**, 489.
- (18) RENTZ (E.). — *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1933, **173**, 595-605.
- (19) RUTH (L.). — *C.R. Soc. Biol.*, 1927, **97**, 1644.
- (20) ROMAN (F.). — *Correspondenzblatt für Schweizer Aerzte*, 1918, 1638.
- (21) STEINKOPF (W.), BARLAG (Th.), et PETERSDOEFF (v.). — *Liebig's Ann.*, 1939, **540**, 7.
- (22) STENDER (O.). — *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1929, **141**, 373.
- (23) STENDER (O.) et AMSLER (C.). — *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1931, **160**, 195.
- (24) UHLMANN (Fr.). — *Correspondenzblatt für Schweizer Aerzte*, 1918, 1665.
- (25) VELLUZ (L.) et DESCHASEAUX (R.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1930, **104**, 977. et CHEYMOL (J.). — *Thèse Doct. Med.*, Paris, 1932.
- (26) WEGER (P.) et AMSLER (C.). — *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1937, **185**, 259.
- (27) Pour la bibliographie de cette question voir GELLHORN (E.) et RÉGNIER (J.). — La perméabilité en physiologie et en pathologie générale. Masson et C^{ie}, édit. Paris, 1936, p. 453. et RÉGNIER (J.) et QUEVAUVILLER (A.). — *Anesth. et Analg.*, 1937, **3**, 467.

SÉANCE DU 26 JUIN 1947

Présidence de M. Robert MONOD, *Président*

M. Robert Monod, président : Mes chers Collègues, j'ai le regret de vous annoncer la mort de M. HAUTANT, membre fondateur de notre Société.

Depuis 1934, A. HAUTANT était membre de notre Comité de direction et du Comité de publication de notre Revue. Il n'avait cessé de nous prodiguer ses conseils éclairés et de nous appuyer de sa haute autorité jusqu'au 30 décembre 1945, date à laquelle, terrassé par la maladie, il avait abandonné volontairement toute activité.

A. HAUTANT, que nous regrettons tous, était le beau-frère de notre aimable imprimeur à qui nous adressons nos très sympathiques sentiments de condoléances.

Depuis notre dernière séance, M. Robert DAVID, pharmacien-chef de l'hôpital Bichat, est également décédé. Membre correspondant national de notre Société, il était un des principaux collaborateurs de Jean RÉGNIER, disparu en pleine activité et dont la perte a été pour nous un deuil cruel.

Je suis certain d'être votre interprète à tous en adressant à la famille d'A. HAUTANT et à celle de R. DAVID l'expression de nos sentiments attristés.

TOXICITÉ ET ACTION ANTISPASMODIQUE COMPARÉES DE QUELQUES DÉRIVÉS DE LA PAPAVERINE

PAR

André QUEVAUVILLER

Les spasmes viscéraux sont souvent l'origine d'algies qui font de l'étude des antispasmodiques un chapitre de l'analgésie. En particulier les spasmes d'origine purement musculaire ne sont pas les moins douloureux et la thérapeutique a fait appel, depuis le début du siècle, au dépresseur type de la fibre lisse, la papavérine. La toxicité non négligeable de cet alcaloïde de l'opium a incité les pharmacologues à chercher des substances antispasmodiques musculotropes plus actives et moins toxiques. Les recherches de PAL (24), ISSEKUTZ (15), POUCHET (25), entre autres, ont abouti à la mise au point de deux corps synthétiques, de constitution chimique voisine, dans lesquels les groupements méthoxy fixés sur le squelette benzylisoquinoléique sont remplacés soit par des groupes méthylènedioxy (Eupavérine), soit par des groupements éthoxy (Perparine). Ces produits synthétiques sont plus actifs et moins toxiques que l'alcaloïde naturel, mais leur toxicité n'est toutefois pas négligeable. KREITMAIR (17) a montré que, contrairement aux affirmations de MACHT (22) le radical benzyle peut être remplacé par le radical phényle et ceci a conduit à la synthèse d'autres substances (type Octavérine) qui ont été préconisées avec moins de succès. Récemment COOK, HEILBRON et leurs collaborateurs (9) ont reconnu une activité spasmolytique aux dérivés de la pyridylquinoléine. Comme pour la papavérine, les propriétés antispasmodiques de tous ces produits sont éminemment musculotropes et, comparés à l'atropine, ils agissent peu sur la fonction motrice du système nerveux organo-végétatif. Aussi a-t-on cherché, en dehors de l'association d'antispasmodiques musculotropes et neurotropes, à faire la synthèse de corps nouveaux dont l'action spasmolytique s'exerce à la fois sur la fibre musculaire lisse et sur le système nerveux autonome. FROMHERZ (13), KREITMAIR (18), R. MEIER (23), JOHNSON et REYNOLDS (16), HALPERN (14) ont ainsi proposé divers esters d'amino-alcools qui présentent les propriétés spasmolytiques de la papavérine et de l'atropine sans avoir leurs effets secondaires fâcheux et leur toxicité.

Signalons notamment, dans cet ordre de recherches, les travaux récents de BURTNER et CUSIC (6) sur l'ester du diéthylaminoéthyle de l'acide fluorène carboxylique (Pavatrine), de BLICKE et FELDKAMP (3) sur les esters basiques des acides α naphtylacétiques, BLICK et TSAO (4) et LANDS et LORAIN-NASH (19) sur les isostères thiophéniques des esters de l'acide diphenylacétique, de LEHMANN (21) sur les diéthylamino-esters de l'acide dihydro-anthracène carboxylique, de FELDKAMP et MOORE (12) sur les esters alcoylaminés des acides α -naphthalène glycoliques substitués, de FAUST, FELDKAMP et MOORE (11) sur les mêmes esters des acides p-xénylglycoliques substitués, de CHANCE, DIRNHUBER et ROBINSON (7) sur les esters basiques des acides thiazolecarboniques, de CHASEE, LEHMAN et YONKMAN (8) sur des esters morpholino-4-alcoyliques, de M^{lles} DUPRÉ, LÉVY et TCHOUBAR (10) sur les thioesters-S- du diéthylaminoéthanol, etc...

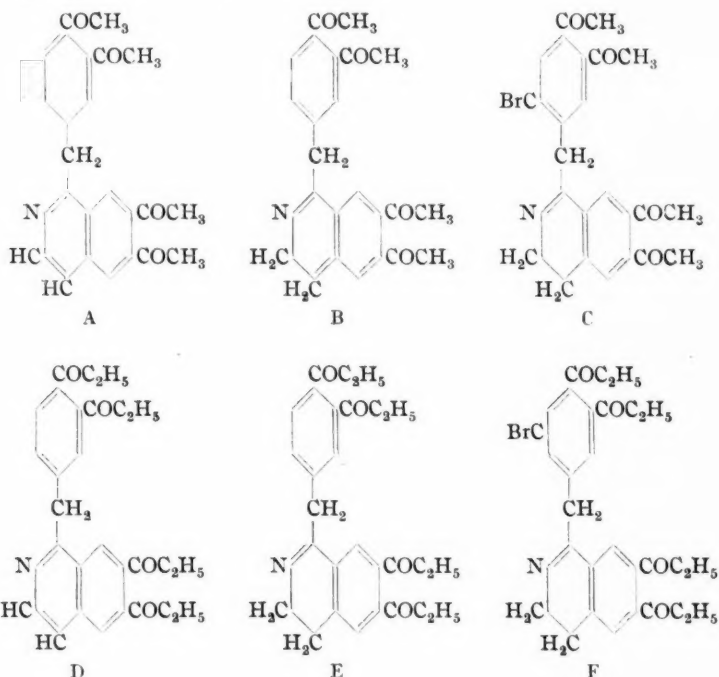
Mais la médication antispasmodique ne vise pas seulement le muscle et son innervation autonome, elle s'adresse aussi au système nerveux central et l'on associe souvent des spasmolytiques avec des dépresseurs encéphaliques et médullaires comme les barbituriques par exemple. C'est pourquoi, bien que l'introduction du brome dans une molécule organique ne confère pas nécessairement à celle-ci les propriétés sédatives et antispasmodiques reconnues aux bromures, il a paru intéressant de tenter la combinaison, dans une même molécule, des propriétés pharmacologiques spécifiques de cet ion métalloïdique avec l'action spasmolytique de la papavérine ou de ses succédanés. La substitution a porté sur les dérivés dihydrogénés dont la synthèse est d'un accès plus facile.

Nous avons ainsi étudié par comparaison les chlorhydrates de tétraméthyl-oxybenzylisoquinoléine (Papavérine. A.), de dihydrotétraméthyl-oxybenzylisoquinoléine (dihdropapavérine. B.), de dihydrobromotétraméthyl-oxybenzylisoquinoléine (dihydrobromopapavérine. C.), de tétraéthyl-oxybenzylisoquinoléine (perparine D.) et de dihydro et dihydrobromotétraéthyl-oxybenzylisoquinoléine (dihydro. E. et dihydrobromoperparine. F.). Les dérivés synthétiques ont été préparés par M^r R. DELANGE selon une méthode voisine de celle de BIDE et WILKINSON (2) et nous le remercions ici d'avoir bien voulu nous les confier pour expérimentation pharmacologique.

Notre étude comprend la détermination :

- 1° de la toxicité pour la Souris par voie sous-cutanée et par voie buccale ;
- 2° des doses seuils dépressives sur l'intestin isolé de Lapin ;
- 3° des doses seuils spasmolytiques sur le spasme intestinal provoqué par le chlorure de baryum, poison musculotrope ;
- 4° des doses seuils spasmolytiques sur le spasme du même intestin, provoqué par le chlorure d'acétylcholine, poison neurotrope ;
- 5° des doses seuils spasmolytiques sur la corne utérine isolée de cobaye, contractée par la post-hypophyse ;

6° des doses seuils antagonistes du spasme de l'intestin isolé de cobaye, provoqué par le bichlorhydrate d'histamine.



1° TOXICITÉ PAR VOIE SOUS-CUTANÉE ET PAR VOIE BUCCALE CHEZ LA SOURIS.

a) Voie sous-cutanée :

Les sels alcaloïdiques ont été dissous dans l'eau distillée et injectés sous la peau du dos de la Souris blanche. Les symptômes toxiques observés avec les doses léthales sont sensiblement les mêmes pour tous les sels, à savoir, se succédant : ataxie locomotrice, prostration, dyspnée, convulsions (avec opisthotonos et balancement rotatoire de la tête), mort par arrêt respiratoire, le cœur s'immobilisant en diastole.

Les résultats quantitatifs obtenus sur des souris mâles d'un même élevage, à raison de 6 à 8 animaux par dose, sont résumés dans le tableau I où ils sont exprimés en grammes par kilogramme.

D. M. T. = dose maximum tolérée.

D. M. M. = dose minimum toujours mortelle.

D. L. 50 = dose qui tue 50 % des animaux expérimentés, calculée par la méthode de BEHRENS et KAERBER (1).

TABEAU I

Produits	D. M. T.	D. M. M.	D. L. 50
A.....	0,10	0,30	0,22
B.....	0,20	0,50	0,32
C.....	0,20	0,40	0,28
D.....	0,50	0,80	0,66
E.....	0,05	0,30	0,12
F.....	0,70	1,50	1,23

La toxicité varie donc dans le sens $E > A > C \geq B > D > F$. Si nous prenons la toxicité de la papavérine pour unité, nous trouvons, en chiffres ronds, que celle de la dihydroperparine est égale à 2, celle de la dihydrobromopapavérine = 0,80, celle de la dihydropapavérine = 0,60, celle de la perparine = 0,35 et celle de la dihydrobromoperparine = 0,15.

b) *Voie buccale* : Dans ce cas les sels alcaloïdiques ont été mis en suspension dans une solution de gomme arabique à 10 % et administrés à la Souris à l'aide d'une petite sonde œsophagienne. Les symptômes ont été les mêmes que dans le cas précédent mais plus tardifs.

Les résultats quantitatifs exprimés en grammes par kilog sont résumés dans le tableau II.

TABEAU II

Produits	D. M. T.	D. M. M.	D. L. 50
A.....	0,10	0,30	0,23
B.....	0,30	0,50	0,40
C.....	0,30	0,60	0,48
D.....	0,50	1,00	0,73
E.....	0,10	0,30	0,20
F.....	0,90	1,30	1,10

La toxicité varie sensiblement dans le même sens que par voie sous-cutanée $E > A > B \geq C > D > F$, la dihydropapavérine étant dans ce cas un peu plus toxique que la dihydrobromopapavérine alors que par voie hypodermique le

rapport est inverse. Les chiffres diffèrent si peu dans un cas comme dans l'autre, que l'on peut attribuer à ces deux dérivés une toxicité voisine.

Si nous prenons, là encore, la toxicité de la papavérine pour unité, nous trouvons que celle de la dihydroperparine est égale à 1,1, celle de la dihydropapavérine = 0,57, celle de la dihydrobromopapavérine = 0,48, celle de la perparine = 0,31, et enfin, celle de la dihydrobromoperparine = 0,2.

Ces résultats nous permettent les conclusions suivantes :

Comme on le savait déjà la substitution des groupements éthoxy aux groupements méthoxy de la papavérine diminue la toxicité. Il n'en est pas de même pour les dérivés dihydrogénés, la dihydroperparine étant plus toxique que la dihydropapavérine. De plus, la substitution du brome qui modifie peu la toxicité de la dihydropapavérine, la diminue considérablement dans le cas de la dihydroperparine. Ce fait semble indiquer que les dérivés bromés gardent leur individualité chimique dans l'organisme et que le métalloïde n'est pas transformé, dans ce cas, en bromure minéral, comme on l'admet généralement pour la plupart des combinaisons organiques bromées.

2° ACTION DÉPRESSIVE SUR L'INTESTIN ISOLÉ DE LAPIN.

Pour cette étude les sels alcaloïdiques ont été dissous dans l'eau physiologique et les solutions ajoutées au bain de Tyrode oxygéné, maintenant l'anse duodénale isolée, en survie à la température de 38°,5.

Après avoir constaté que tous ces produits dépriment le tonus et le péristaltisme intestinal, on a cherché par tâtonnement la plus petite dose capable de les modifier de façon appréciable. Le tableau III donne les doses seuils obtenues en moyenne à partir de nombreux essais et l'activité relative des succédanés rapportée à celle de la papavérine.

TABLEAU III

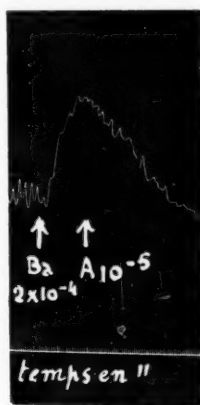
Produits	Doses seuils	Activité dépressive relative
A.....	5×10^{-6} à 10^{-5}	1
B.....	5×10^{-6} à 10^{-5}	1
C.....	5×10^{-6}	1
D.....	10^{-6} à 3×10^{-6}	3
E.....	10^{-6} à 2×10^{-6}	3
F.....	10^{-6} à 3×10^{-6}	3

Comme on pouvait le prévoir les perparines sont plus actives que les papavérines. Aux erreurs d'expériences près, les unes et les autres ont entre elles sensiblement la même activité sur ce test qui n'est pas spécifique.

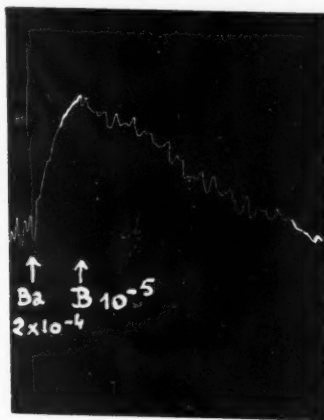
3^o ACTION SUR LE SPASME MUSCULOTROPE DE L'INTESTIN DE LAPIN, PROVOQUÉ PAR LE CHLORURE DE BARYUM.

Comme la papavérine, les dérivés étudiés relâchent tous le spasme provoqué par le chlorure de baryum, poison dont l'action porte électivement sur la fibre musculaire lisse.

Du point de vue qualitatif, on peut dire, en considérant les six tracés ci-joints obtenus sur le même intestin et choisis parmi les plus typiques que, au voisinage des doses seuils, pour les dérivés méthoxy, l'hydrogénation et la substitution du brome ralentissent légèrement l'action. Le dérivé bromé, tout en supprimant aussi bien le spasme, agit moins sur le péristaltisme. Cette dernière particularité est encore plus nette avec les dérivés éthoxy qui tous trois, à doses semblables,



1



2

relâchent le spasme sensiblement dans le même temps, mais agissent différemment sur le péristaltisme. On voit en effet que l'action spasmolytique de la dihydrobromoperparine ne s'accompagne pas d'une inhibition des mouvements fonctionnels et que ce produit, tout en la relâchant aussi bien, permet à l'anse intestinale de reprendre mieux son rythme. Nous voyons là une particularité intéressante des dérivés bromés, qui mérite d'être retenue.

Du point de vue quantitatif, on a cherché par tâtonnement, comme précédemment, après 4 à 5 expériences pour chaque sel, en se référant toujours au chlorhydrate de papavérine, la plus petite dose capable de relâcher de 100 % le spasme provoqué par l'addition au bain de 2×10^{-4} de Cl_2Ba . Le tableau IV

donne les doses seuils obtenues dans ces conditions, pour chacun des produits, et leur activité relative, celle de la papavérine étant prise pour unité.

TABEAU IV

Produits	Doses seuils	Activité musculotrope relative
A.....	10^{-5}	1
B.....	10^{-5}	1
C.....	5×10^{-6}	2
D.....	$1,5 \times 10^{-6}$	7
E.....	10^{-6}	10
F.....	$1,5 \times 10^{-6}$	7

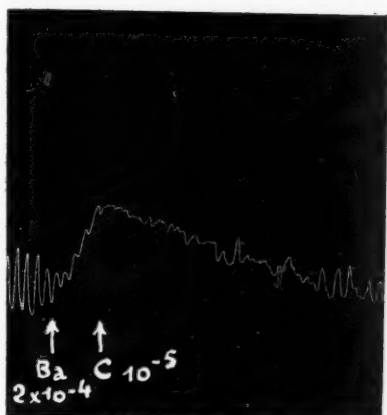
Ainsi, comme on le sait déjà, la substitution des groupements éthoxy aux groupements méthoxy augmente très nettement l'activité spasmolytique musculotrope. L'hydrogénation ne la modifie pas et l'introduction du brome qui double l'activité de la dihydropapavérine semble au contraire abaisser légèrement celle de la dihydroperparine. Toutefois notons dès maintenant que l'activité spasmolytique de la dihydrobromoperparine sur la fibre lisse reste de même ordre que celle des autres perparines, bien que sa toxicité soit considérablement abaissée et qu'elle ait en outre l'avantage de permettre le retour des mouvements fonctionnels de l'anse intestinale décontractée.

Il nous a paru intéressant de chercher également quelle est la dose spasmolytique qui, mêlée à la solution de chlorure de baryum, empêche le spasme de se produire. Des doses d'antispasmodique ont été ajoutées à la dose, toujours la même, de 10^{-4} de Cl_2Ba . Les résultats ont confirmé ceux précédemment obtenus puisqu'ils ont été les suivants :

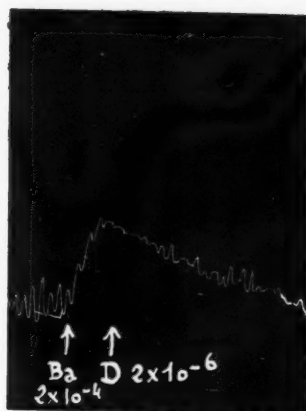
$$\begin{aligned} A &= 7 \times 10^{-5} \text{ à } 10^{-4} \\ B &= 10^{-4} \text{ à } 1,5 \times 10^{-4} \\ C &= 10^{-4} \\ D &= 3 \times 10^{-5} \\ E &= 2 \times 10^{-5} \\ F &= 3 \times 10^{-5} \end{aligned}$$

4° ACTION SUR LE SPASME NEUROTROPE DE L'INTESTIN DE LAPIN, PROVOQUÉ PAR LE CHLORURE D'ACÉTYLCHOLINE.

Bien que la papavérine ne puisse être considérée et de loin comme un spasmolytique neurotrope aussi actif que l'atropine, elle a une action dépressive indéniable sur le spasme provoqué par l'acétylcholine qui, comme on le sait, agit électivement sur l'innervation autonome du muscle intestinal.



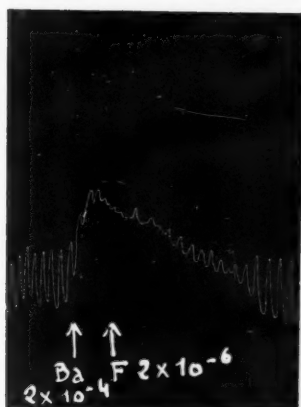
3



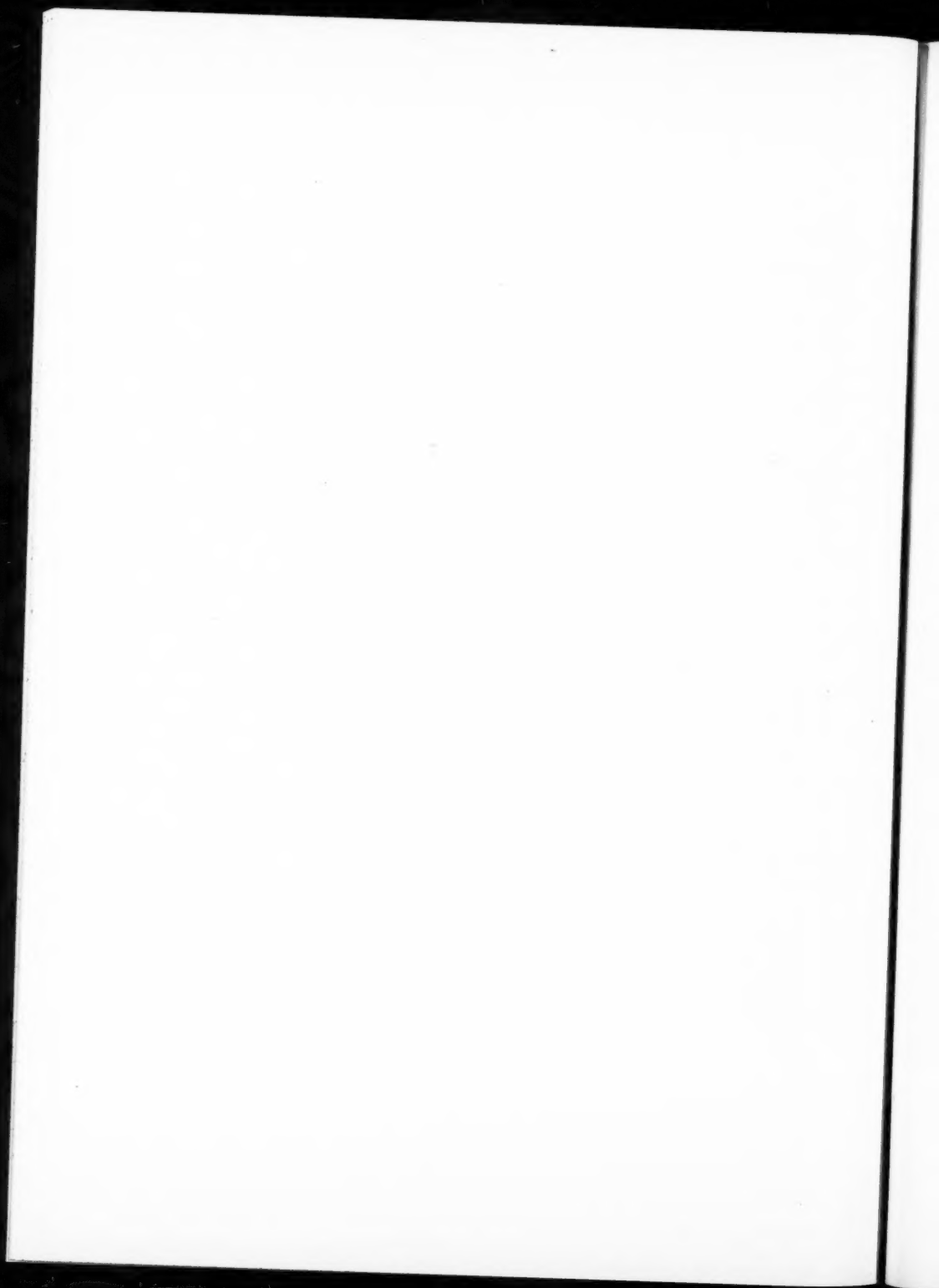
4



5



6



En provoquant le spasme de l'anse duodénale de Lapin par 5×10^{-7} de chlorure d'acétylcholine nous avons cherché, comme précédemment, la dose seuil capable de la relâcher de 100 % en travaillant dans les mêmes conditions. Le tableau V donne les résultats obtenus pour chacun des produits étudiés et leur activité relative rapportée à celle de la papavérine. Le sulfate d'atropine a été étudié également dans un but comparatif.

TABLEAU V

Produits	Doses seuils	Activité neurotrope relative
Atropine	5×10^{-7}	20
A.....	10^{-5}	1
B.....	2×10^{-5}	0,5
C.....	2×10^{-5}	0,5
D.....	5×10^{-6}	2
E.....	4×10^{-6}	2,5
F.....	5×10^{-6}	2

La substitution des groupements éthoxy aux groupements méthoxy de la papavérine double l'activité spasmolytique neurotrope qui, comme on le voit, est faible comparée à celle de l'Atropine. L'hydrogénation semble la diminuer et l'introduction du brome, contrairement à ce qu'on était en droit d'attendre, ne la modifie en rien.

Nos résultats quantitatifs s'accordent avec ceux de la littérature, en particulier avec les chiffres obtenus par ISSEKUTZ (15), LANGECKER (20), POUCHET (25), pour la perparine, et par HALPERN (14), dans des conditions d'expérimentation voisines, pour la papavérine et l'atropine.

5° ACTION SPASMOLYTIQUE SUR LE MUSCLE UTÉRIN CONTRACTÉ PAR L'HORMONE POST-HYPOPHYSIAIRE.

Nous avons utilisé la même technique que pour le dosage biologique des préparations de post-hypophyse sur la corne utérine isolée de Cobaye vierge. On sait que l'hormone ocytocique, post-hypophysaire, agit comme excitant de la fibre musculaire. Nous avons attendu que la contraction de la corne provoquée par 0,02 U. I. de post-hypophyse arrive à son maximum pour introduire dans le bain la plus petite dose d'antispasmodique nécessaire pour provoquer le relâchement de 100 %. Le tableau VI donne les résultats obtenus.

TABLEAU VI

Produits	Doses seuils	Activité musculotrope relative
A.....	4×10^{-5}	1
B.....	4×10^{-5}	1
C.....	3×10^{-5}	1,3
D.....	2×10^{-5}	2
E.....	2×10^{-5}	2
F.....	2×10^{-5}	2

Les différences d'activité entre les dérivés méthoxy et éthoxy sont moins marqués sur le muscle utérin que sur l'intestin, mais nous retrouvons une plus grande activité des perparines. L'hydrogénation et la présence du brome ne paraissent pas influencer l'activité.

6° ACTION SUR LE SPASME HISTAMINIQUE DE L'ILÉON DE COBAYE.

Il nous a paru intéressant de voir si certains de ces spasmolytiques, bien qu'il n'y eut aucune raison, *a priori*, présentaient un pouvoir antihistaminique. Nous avons opéré sur l'iléon isolé de Cobaye dont nous avons provoqué le spasme avec 5×10^{-8} de bichlorhydrate d'histamine et nous avons, ici encore, cherché les doses seuils susceptibles de relâcher la contraction de 100 %. Le tableau VII donne les résultats ainsi obtenus.

TABLEAU VII

Produits	Doses seuils	Activité relative
A.....	5×10^{-6}	1
B.....	5×10^{-5}	0,1
C.....	2×10^{-5}	0,2
D.....	10^{-5}	0,5
E.....	10^{-5}	0,5
F.....	10^{-5}	0,5

Si l'on se rappelle que la dose seuil de la N-diméthylaminoéthyl-N-benzylaniline (2339 R. P. Antergan) est voisine dans ces conditions de 10^{-7} , celle de la N-p-méthoxybenzyl-N-diméthylaminoéthyl α aminopyridine (2786 R. P. Néo-antergan) de 5×10^{-8} (*), aucun des corps étudiés ne peut prétendre à une action

(*) D'après D. BOVET et M^{lle} F. WALTHERT (5) et P. VIAUD (26).

antihistaminique. Il est curieux de constater que la papavérine est la plus active dans ce cas, l'hydrogénation et l'introduction du brome diminuant son activité.

Ceci confirme le fait que les propriétés antispasmodiques et antihistaminiques sont tout à fait indépendantes et qu'il y a dans l'antagonisme des antihistaminiques une action de la drogue sur l'histamine elle-même et non pas, comme avec les spasmolytiques, sur l'organe.

Pour mieux nous rendre compte de l'intérêt pharmacologique relatif des produits que nous avons étudiés, nous avons, comme l'a fait HALPERN (14) dans son étude des esters d'amino-alcools spasmolytiques, calculé leur coefficient thérapeutique en faisant le rapport entre la dose léthale 50 % chez la Souris par voie sous-cutanée (T) en mg/kg et la dose spasmolytique sur l'intestin isolé de Lapin (A) (*). Cette dose spasmolytique est exprimée arbitrairement en attribuant l'index 1 à la dose minimum de papavérine capable de relâcher de 100 % le spasme provoqué par le Cl_2Ba (fonction musculotrope) et à la dose minimum d'atropine (fonction neurotrope) capable de relâcher de 100 % le spasme produit par l'acétylcholine.

Le tableau VIII donne les valeurs ainsi obtenues :

TABLEAU VIII

Produits	Coefficient T/A	
	Fonction musculotrope (A de papavérine = 1)	Fonction neurotrope (A d'atropine = 1)
A.....	220	11
B.....	320	8
C.....	560	7
D.....	4400	66
E.....	1200	15
F.....	8200	123
Atropine (d'après HALPERN)....	6	600

Si nous considérons d'abord la fonction musculotrope, nous constatons que pour les papavérines l'hydrogénation et l'introduction du brome ont un effet favo-

(*) Ce calcul d'un coefficient thérapeutique à partir de tests obtenus sur des animaux différents n'a qu'une valeur relative puisqu'il suppose que les différences de toxicité ou d'activité observées sur une espèce animale sont les mêmes pour l'autre espèce. C'est là une extrapolation comparable à celle que l'on fait lorsqu'on s'appuie sur l'expérimentation animale pour passer à la thérapeutique humaine. La Souris a été choisie, pour la mesure de la toxicité, pour des raisons matérielles faciles à comprendre, et l'intestin de Lapin en raison de sa sensibilité et de sa fidélité. Comme les nombreux auteurs qui nous ont précédés dans cette voie, nous n'avons pour but que de mettre mieux en lumière, d'après nos données expérimentales, les mérites respectifs des dérivés étudiés.

rable puisque le coefficient thérapeutique est augmenté pour être plus que doublé dans la dihydrobromopapavérine. Il n'en est pas de même avec les perparines, car l'hydrogénation diminue de près de quatre fois le coefficient thérapeutique. Mais la substitution du brome l'augmente de façon considérable, faisant de la dihydrobromoperparine un spasmolytique musculotrope très intéressant dont le coefficient thérapeutique est près du double de celui de la perparine et quarante fois celui de la papavérine. Notons enfin que la substitution des groupements éthoxy aux groupements méthoxy de la papavérine multiplie par 20 l'index de sécurité.

Si nous considérons maintenant la fonction neurotrope, nous constatons que l'hydrogénation, comme l'introduction du brome, modifient peu le coefficient thérapeutique de la papavérine qui est faible dans ce cas. Par contre celui de la perparine n'est pas négligeable et s'il est diminué par l'hydrogénation il est, là encore, doublé par la substitution du brome. Ainsi la dihydrobromoperparine a un coefficient thérapeutique neurotrope seulement cinq fois plus faible que celui de l'Atropine, alors que celui de la perparine l'est neuf fois et celui de la papavérine plus de cinquante fois.

La faible toxicité de la dihydrobromotétracéthyloxybenzylisoquinoléine n'en fait donc pas seulement un spasmolytique musculotrope à marge de sécurité élevée, elle lui confère également un coefficient thérapeutique intéressant du point de vue de son action antispasmodique sur le système nerveux autonome.

En résumé :

1^o Cinq dérivés de la papavérine ont été étudiés : les dihydro (sur le noyau isoquinoléique) et dihydrobromo-papavérines (le brome étant substitué sur le noyau benzylique), la perparine et ses dérivés dihydro et dihydrobromo homologues des précédents.

2^o Par voie sous-cutanée chez la Souris la dihydroperparine est deux fois plus toxique, la dihydrobromopapavérine, 1,3 fois moins, la dihydropapavérine 1,5 fois moins, la perparine 3 fois moins, la dihydrobromoperparine 6 fois moins toxiques que la papavérine. Les résultats obtenus par voie buccale sont comparables.

3^o Tous les produits sont des spasmolytiques musculotropes et, en particulier, suppriment le spasme provoqué par le chlorure de baryum sur le duodénum isolé de Lapin, les perparines ayant une dose seuil 7 à 10 fois plus faible que celle des papavérines. Les dérivés bromés, tout en levant aussi bien le spasme, inhibent moins les mouvements rythmiques fonctionnels, ce fait est spécialement net avec la dihydrobromoperparine.

La contraction de la corne utérine par l'hormone post-hypophysaire est relâchée par ces produits, mais les différences d'activité sont moins grandes, entre les perparines et les papavérines, que sur l'intestin.

4° Le spasme acétycholinique est également supprimé, à doses relativement grandes si l'on compare avec l'atropine, spasmolytique neurotrope type. Les perparines sont environ deux fois plus actives que les papavérines. C'est la papavérine qui est la moins inactive sur le spasme histaminique de l'intestin de Cobaye, aucun de ces dérivés ne pouvant être considéré comme antihistaminique.

5° La substitution du brome qui, *a priori*, pouvait influencer l'activité antispasmodique, n'en fait rien, mais elle a une conséquence inattendue, la diminution de la toxicité.

6° Les coefficients thérapeutiques calculés en faisant le rapport toxicité sur activité (la papavérine est prise comme unité pour l'action musculotrope et l'atropine pour l'action neurotrope) donnent pour tous les dérivés des valeurs plus élevées que celle de l'alcaloïde de l'opium. Ainsi la dihydropapavérine a un coefficient thérapeutique plus élevé et pourrait être substituée avec avantage à la papavérine, mais la marge de sécurité est particulièrement grande pour la dihydrobromotétrahydroxybenzylisoquinoléine qui, du point de vue expérimental, apparaît comme un spasmolytique musculotrope de grand intérêt et mérite une étude clinique.

(Faculté de Pharmacie de Paris.)

BIBLIOGRAPHIE

- (1) BEIHERNS (B.) et KAERBER (C.). — *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1935, **177**, 379.
- (2) BIDE (A. E.) et WILKINSON (P. A.). — *J. Soc. Chem. Ind.*, 1945, **64**, 84.
- (3) BLICKE (F. F.) et FELDKAMP (R. F.). — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1944, **66**, 1087.
- (4) BLICKE (F. F.) et TSAO. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1944, **66**, 1645.
- (5) BOVET (D.) et WALTHERT (F.). — *Ann. Pharm. Fr.*, 1944, **2**, n° 4 supplément.
- (6) BURTNER (R. C.) et CUSIC (J. W.). — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1943, **65**, 262.
- (7) CHANCE (M. R. A.), DIRNHUBER (P.) et ROBINSON (F. A.). — *Brit. J. Pharmacol.*, 1946, **1**, 153.
- (8) CHASEE (H. F.), LEHMAN (A. J.) et YONKMAN (F. F.). — *J. of. Pharm. a. exper. Ther.*, 1944, **81**, 174.
- (9) COOK (A. H.), HEILBRON (I. M.), HEY (D. H.), LAMBERT (A.) et SPINKS (A.). — *J. Chem. Soc.*, 1943, 401-419.
- (10) DUPRÉ (S.), LÉVY (J.) et TCHOUBAR (B.). — *CR. Soc. Biol.*, 1946, **140**, 477.
- (11) FAUST (J. A.), FELDKAMP (R. F.) et MOORE (M. L.). — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1945, **67**, 1897.
- (12) FELDKAMP (R. F.) et MOORE (R. L.). — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1945, **67**, 1898.
- (13) FROMHERZ (K.). — *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1933, **173**, 86.
- (14) HALPERN (B. N.). — *Arch. Int. Pharm. et Ther.*, 1938, **59**, 149.
- (15) ISSEKUTZ (B. V.) et collaborateurs. — *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1932, **164**, 158 et 173 et 1936, **182**, 390.
- (16) JOHNSON (J. R.) et REYNOLDS (S. R. M.). — *J. of. Pharm. a. exper. Ther.*, 1937, **59**, 365.
- (17) KREITMAIR (H.). — *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1932, **164**, 509.
- (18) KREITMAIR (H.). — *Klin. Woch.*, 1936, **10**, 637.
- (19) LANDS (M.) et LORRAINE-NASH (V.). — *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.*, 1944, **57**, 55.
- (20) LANGECKER (H.) et STARKENSTEIN (E.). — *Klin. Woch.*, 1931, **10**, 2257.
- (21) LEHMANN (G.). — *J. of. Pharm. a. Exper. Ther.*, 1945, **83**, 86.
- (22) MACHT (D. I.). — *J. of. Pharm. a. Exper. Ther.*, 1918, **11**, 389.
- (23) MEIER (R.). — *Klin. Woch.*, 1936, 1423.

(24) PAL (J.). — *Klin. Woch.*, 1931, **10**, 2261.

(25) POUCHET (G.). — *Bull. Acad. Méd.*, 1933, **110**, 724.

(26) VIAUD (P.). — *Prod. Pharm.*, 1947, **2**, n° 2, 53.

M. Marcenac : J'ai entendu avec beaucoup d'intérêt la communication de M. QUEVAUVILLER et je vais me permettre de porter la question sur le plan de la pathologie comparée.

Nous avons, en clinique du cheval, un syndrome fréquent, à localisation abdominale, se traduisant par des douleurs violentes, des « coliques », qui ont été traitées pendant longtemps par des calmants à base d'opium et dérivés. L'atropine, mise en œuvre contre les spasmes intestinaux reconnus coupables de ces états pathologiques, a considérablement amélioré l'évolution des troubles enregistrés. Des antispasmodiques de synthèse étudiés pendant la récente période de rareté des corps offerts aux thérapeutes, tel le « propivane » ont permis des actions positives dans les processus dont il est question ici, sans les inconvénients éventuels de l'atropine.

Je souhaite ardemment que les substances étudiées par M. QUEVAUVILLER, et dont les propriétés semblent répondre aux désirs des cliniciens aux prises avec des spasmes graves, puissent entrer dans la pratique. Je pense que ces corps donneront aux vétérinaires toute satisfaction et que le pronostic des affections intestinales envisagées dans cette courte intervention deviendra alors tout à fait favorable.

M. Quevauviller : Les produits dont je viens de parler ne peuvent pas être comparés, du point de vue chimique, au *propivane*, ester de diéthylaminoéthanol étudié par HALPERN, doué de propriétés spasmolytiques, musculotropes et neurotropes. Une action favorable de la papavérine et de ses dérivés, dans le syndrome signalé par M. MARCENAC est vraisemblable, bien que l'amélioration due à l'atropine semble indiquer qu'il s'agit surtout de spasmes d'origine nerveuse.

M. Robert Monod : Je voudrais demander à M. QUEVAUVILLER si l'on a étudié la question du point de vue pratique et, dans ce cas, quelles sont les réactions vasculaires ?

M. Quevauviller : Je poursuis l'étude pharmacologique de ces produits et, de l'examen encore succinct que j'en ai fait sur la pression artérielle, je puis dire que les cinq dérivés étudiés ont, chez le lapin, une action hypotensive, comme la papavérine. L'étude clinique est en cours.

ANESTHÉSQUES LOCAUX ET SULFAMIDES

Empêchement par le 1162 F de l'action de la novocaïne (procaïne)

PAR

René HAZARD

Les sulfamides présentent de nombreuses incompatibilités. Par exemple, il est démontré et bien connu que certains dérivés de l'acide para-aminobenzoïque, c'est-à-dire en l'espèce certains anesthésiques locaux comme la novocaïne (procaïne) (1) empêchent les sulfamides — comme le sulfanilamide (1162 F) — d'exercer leur action bactériostatique.

Il est beaucoup moins classique d'admettre que cet antagonisme entre sulfamides et anesthésiques locaux peut être réciproque, c'est-à-dire que le 1162 F, par exemple, est capable de diminuer l'action de la novocaïne (procaïne). Cette dernière opposition est cependant un fait dont nous allons apporter ici la preuve expérimentale; nous en profiterons pour résumer ce qu'on sait présentement des incompatibilités des sulfamides en général.

* * *

Les incompatibilités des sulfamides peuvent être considérées assez arbitrairement comme étant de nature chimique ou physique, ou physiologique.

Parmi les **agents chimiques** on connaît d'abord les *halogènes*.

Le chlore et l'iode à l'état libre (sous la forme de la solution de Labarraque et de Dakin — ou sous la forme d'alcool iodé) peuvent engendrer à partir des sulfamides des composés irritants pour la peau.

Le *formol*, que peut donner dans l'organisme l'uroformine, se combine avec les sulfamides pour engendrer une base de Schiff qui, en général soluble, l'est beaucoup moins dans les cas de l'aminothiazol, le composé insoluble formé risquant de se déposer dans le rein : on évitera donc d'associer l'uroformine et l'aminothiazol.

(1) La Commission du Codex a décidé qu'il fallait désormais utiliser cette dénomination, qui évite l'emploi de noms spécialisés.

On sait que l'on conseille en général d'éviter d'administrer des *purgatifs salins* aux sujets qui absorbent des sulfamides : l'hydrogène sulfuré formé au cours de cette purgation étant capable de transformer en sulhémoglobine la méthémoglobine formée elle-même sous l'influence des sulfamides. Il ne semble pas à la vérité que ce soit une incompatibilité chimique bien à redouter ; on l'évitera cependant.

Parmi les altérations que peuvent subir les sulfamides sous l'influence des **agents physiques**, citons seulement la suppression de leur action thérapeutique lorsqu'ils sont soumis à l'action des rayons ultra-violet.

En ce qui concerne les *incompatibilités dites physiologiques* (en attendant que soit précisée leur nature chimique ou physique), de très nombreux auteurs ont eu l'occasion de signaler que les sulfamides voyaient leurs effets en général dangereusement renforcés par leur mélange à certains médicaments dont quelques-uns sont d'usage assez courant.

Ces incompatibilités sont naturellement incontestables, mais il faut bien reconnaître qu'elles sont surtout expérimentales et qu'elles présentent un intérêt plus théorique que pratique. Nous allons en donner la liste avec le seul souci d'être complet.

1) *Alcaloïdes de l'opium* : ils augmenteraient la toxicité des sulfamides. La chose est surtout vraie pour la papavérine (GLAUBACH). Elle le serait aussi pour la morphine et la codéine.

2) *Adrénaline* : il y aurait inversion de l'effet hypertenseur de cette dernière sous l'influence des sulfamides.

3) *Antipyrétiques analgésiques* : antipyrine et pyramidon, aspirine. (?)

4) *Anesthésiques généraux* : parmi ceux-ci, seuls les barbituriques les plus récemment entrés en thérapeutique, comme le Pentothal spécialement, feraient avec les sulfamides une association synergique. On aurait observé, suivant quelques auteurs, une augmentation manifeste des effets et de la toxicité de ces anesthésiques chez des sujets préalablement traités par les sulfamides.

5) Les *arsénobenzols* auraient donné par association avec les sulfamides des cas d'agranulocytose.

6) Il y aurait incompatibilité médicamenteuse entre les sulfamides et les *sels d'or*.

7) Elle existerait aussi pour les *sels de quinine* ; cet alcaloïde favorisant l'acétylation des sulfamides.

8) Signalons que la *méthionine* (l'acide aminé soufré qui serait agent de sulfuration et de méthylation tout ensemble dans l'organisme) serait (d'après BLISS et LONG) capable d'inverser les actions des sulfamides et que la *guanine* et la *xanthine* (d'après HARRIS et KOHN) posséderaient, comme certains dérivés de l'acide para-aminobenzoïque, la propriété de s'opposer à l'action des sulfamides.

Il convient d'opposer à la longue liste de ces composés, qui en général diminuent

l'action des sulfamides ou la rendent dangereuse, l'action favorable, adjuvante, de l'urée qui favoriserait leur action.

9) Dans l'antagonisme physiologique qui oppose, comme on l'a rappelé ci-dessus, certains *dérivés de l'acide para-aminobenzoïque et les sulfamides* il a été admis aussitôt après les travaux de WOODS, que cet acide, qui comme vitamine H' favorise le développement microbien, est capable de s'opposer à l'action bactériostatique des sulfamides.

On a pu montrer ainsi qu'une molécule de cet acide est capable de neutraliser 500 à 2.000 molécules de sulfamide. On sait que dans la pratique il suffit d'additionner 100 grammes d'une culture dont le développement a été arrêté par les sulfamides d'une faible quantité de procaïne (5 mg.) pour voir cette source d'acide para-aminobenzoïque inhiber à son tour le sulfamide et permettre ainsi la croissance microbienne.

Nous n'insisterons pas ici sur cet antagonisme admis par tous. Nous rappellerons seulement qu'il ne vaut pas seulement pour les microbes et que l'action toxique des sulfamides à l'égard des moisissures, des levures et des végétaux supérieurs peut être également diminuée, contrebattue par l'acide para-aminobenzoïque (1). C'est donc là un phénomène général qu'il est inutile de développer car il est présentement admis par tous : il y a entre les dérivés de l'acide para-aminobenzoïque et les sulfamides un antagonisme qui empêche ces derniers d'agir en présence des premiers.

* *

Il ne semble pas, par contre, que l'on ait prêté jusqu'ici intérêt au fait récemment démontré que cet antagonisme est réciproque, c'est-à-dire qu'il peut se produire dans le sens opposé, *les sulfamides pouvant s'opposer à l'action de la procaïne*. Il a pourtant été démontré déjà que les solutions de procaïne qui elles-mêmes abaissent le tonus et augmentent le péristaltisme de l'intestin isolé de rat peuvent voir leur action complètement inversée avec élévation du tonus par une concentration de sulfamide huit fois supérieure à celle de la procaïne (2).

Parmi les actions générales exercées par la procaïne (3) figure son *action anesthésique générale exercée sur le poisson* aux concentrations de 1/1.000 à 1/2.000. Il serait tentant de penser que cette anesthésie serait de plus courte durée et moins profonde si on la réalisait en présence de sulfamides. A la vérité, l'expérience, difficile à conduire, ne montre guère qu'une addition d'effets toxiques entre l'an-

(1) R. HAZARD, C. R. Soc. de Biol., 1944, **138**, 972.

(2) R. HAZARD et Ch. VAILLE, C. R. Soc. de Biol., 1944, **138**, 114.

(3) La plupart des faits exposés ont été établis au Laboratoire de Pharmacologie de la Faculté de Médecine et ont fait l'objet de la thèse d'HARIRI Ali-Asghar Khan. *Antagonisme entre sulfamides et procaïne* ; thèse pour le doctorat en Médecine, 1947.

tiseptique et l'anesthésique local. Cette même addition d'effets toxiques s'observe du reste chez la souris.

L'opposition entre le 1162 F et la procaine apparaît nettement en ce qui concerne l'acétylcholine.

La procaine se montre antagoniste de l'acétylcholine : en sa présence, l'acétylcholine cesse d'exercer son action parasymphomimétique, à laquelle l'oreille est particulièrement sensible (1). Mais cette action anti-acétylcholine exercée par la procaine est beaucoup moins nette et moins durable quand on opère en présence de 1162 F : ce sulfamide se comporte comme une anti-procaine, en ce sens qu'il en combat l'action anti-acétylcholine sur le cœur.

Mais d'autres expériences devaient nous montrer que le 1162 est capable de s'opposer à l'action physiologique la plus caractéristique de la procaine, à son action anesthésique locale.

Cette diminution de l'action anesthésique en durée et en intensité a été enregistrée chez le lapin (sur l'œil et sur le nerf dilateur de l'oreille), chez le cobaye et chez l'homme. Nous avons donné et nous (2) donnons par ailleurs (3) les détails expérimentaux que nous résumons ici.

1° LAPIN.

a) Action sur l'œil.

Si l'on compare, par la technique de J. RÉGNIER, l'effet anesthésique produit par instillation sur la cornée d'un lapin par la même concentration de procaine (1 à 2 p. 100) préparée à partir de l'eau pure ou à partir de l'eau saturée de sulfanilamide, on constate que l'anesthésie produite en présence de sulfamide se montre incomplète, plus faible et de durée plus courte que celle que produit la procaine seule qui est totale, d'intensité beaucoup plus forte et de durée beaucoup plus longue. On peut observer également l'influence défavorable du 1162 F sur l'anesthésie produite sur la cornée du lapin par la procaine en faisant ingérer à l'animal en expérience 0 g. 10 par kilogramme du sulfamide, ou en lui injectant par la voie intraveineuse 0 g. 08 par kilogramme de 1162 F.

Lorsque l'anesthésie produite par la procaine seule est très faible à l'état normal, on peut la renforcer par la morphine suivant la technique que STENDER et AMSLER ont proposée chez le cobaye (la morphine renforçant alors les effets de la cocaïne). On peut constater ici encore que l'action de la procaine, même exaltée

(1) R. HAZARD, E. CORTEGGIANI, J. CHEYMOL, *C. R. Soc. de Biol.* 1944, **138**, 262.

(2) René HAZARD, *C. R. Soc. de Biol.*, 1944, **138**, 353.

(3) René HAZARD, M^{me} GUILLOT-URBAIN et Ali-Asghar Kahn HARIRI, Nouveaux exemples de diminution par le p. aminobenzésulfamide de l'action anesthésique locale de la procaine (novocaïne). *C. R. Soc. de Biol.*, 1947, **141**, 1113.

par la morphine, est diminuée en intensité et en durée sous l'influence du sulfamide.

b) *Action sur le nerf dilateur de l'oreille.*

En opérant suivant la technique de BOVET donnée par SIVADJIAN, on peut observer que l'excitation électrique du nerf vasodilatateur de l'oreille du lapin, nerf sensible, se traduit d'abord par un mouvement de l'animal, puis par un cri. Sous l'influence d'une solution de procaine déposée au contact du nerf, le seuil d'excitabilité s'élève notablement. Mais on constate que ce seuil est nettement plus bas quand la solution de procaine est additionnée de 1162 F. Ici encore tout se passe comme si le sulfamide rendait moins nette et moins durable l'action anesthésique de la procaine.

2° COBAYE.

La région dorso-lombaire, préalablement rasée, est chez le cobaye, sensible aux piqûres d'aiguille (mouvement, cri) et peut servir à la détermination de l'intensité et de la durée d'un anesthésique local.

Sous son influence peut se développer en effet une anesthésie locale qui rend l'animal totalement insensible à la piqûre. Quand l'anesthésie complète est terminée, le retour de la sensibilité à la piqûre se traduit d'abord par une sorte de trépidation locale. On compare, chez le même animal, la durée et l'intensité de l'anesthésie, complète ou incomplète, provoquée comparativement d'un côté par 1/2 cm³ d'une solution de procaine à 2 p. 100 et de l'autre par 1/2 cm³ de la solution de procaine de même titre additionnée de 8 p. 1.000 de 1162 F. La constatation est toujours la même: la solution de procaine qui renferme le 1162 F donne une anesthésie complète, puis incomplète, de durée toujours plus courte que la solution de procaine qui ne renferme pas de sulfamide.

3° HOMME.

La technique utilisée donne des résultats expérimentaux encore plus capables que les précédents de frapper les cliniciens, puisque la technique générale, que l'on devine facilement sans qu'il soit besoin d'y insister, est identique à celle utilisée par tous les praticiens. Un sujet reçoit à la face interne du bras une injection sous-cutanée d'un côté de 1/2 cm³ d'une solution de procaine à 1 p. 100 additionnée de 1/2 cm³ de sérum physiologique et de l'autre côté de 1/2 cm³ d'une solution de procaine à 1 p. 100 additionnée cette fois de 1/2 cm³ d'une solution de 1162 F à 8 p. 1.000.

La solution de procaine additionnée d'eau physiologique produit une anesthésie locale complète, d'assez longue durée, alors que celle qui est additionnée de 1162 F ne donne guère qu'une anesthésie incomplète et brève.

Il est donc permis de conclure de ces différents essais — tous concordants,

quels que soient le sujet d'étude et la méthode expérimentale utilisée, — que le 1162 F diminue l'intensité et la durée de l'anesthésie locale produite par la procaine.

On voit donc que si certains dérivés de l'acide para-aminobenzoïque s'opposent aux effets des sulfamides, l'antagonisme entre ces deux sortes de substances est bien réciproque et que les sulfamides, au moins le 1162 F, diminuent les effets anesthésiques de dérivés comme la procaine.

*
*
*

Quel peut être l'intérêt pour le clinicien de telles constatations théoriques ?

Notons tout d'abord que dans la pratique il ne faut pas opposer la faible durée de l'action de la procaine aux effets prolongés des sulfamides. Il faut répéter ici que la procaine au contact du sang est hydrolysée (en vingt à trente minutes à l'état normal) [R. HAZARD et coll.] et décomposée en ses éléments parmi lesquels figure précisément l'acide para-aminobenzoïque.

Il faut noter aussi que l'antagonisme dont nous avons donné des exemples n'est sans doute pas valable pour tous les sulfamides (la question mérite d'être étudiée) : il ne l'est sûrement pas pour tous les dérivés de l'acide para-aminobenzoïque. Il ne s'observe notamment pas avec la butelline qui ne possède pas la valeur antisulfamide (1) et à laquelle inversement les sulfamides, au moins le 1162 F, n'enlèvent pas l'action anesthésique locale (2).

Pour le moment, l'antagonisme qui opposerait à l'action anesthésique locale de la procaine, le 1162 F, est seul en question.

Il serait très intéressant d'obtenir de ce point de vue les observations des cliniciens. Ceux-ci ont-ils eu l'occasion d'observer que la procaine voyait son action anesthésique diminuer chez les sujets soumis par des voies diverses à un traitement par les sulfamides ?

C'est leur réponse qui permettra de juger de la valeur pratique de la constatation qui n'a jusqu'à nouvel ordre qu'une valeur théorique.

BIBLIOGRAPHIE

1. M^{lle} M. T. RÉGNIER et P. FEYEL. — *Bull. Acad. Med.* 1943, **127**, n° 25-26, p. 397.
2. HAZARD (René) et VAILLE (Ch.). — *C. R. Soc. de Biol.*, 1945, **139**, 535.

M. Marcenae : Je voudrais demander à M. HAZARD, qui a souligné parmi les incompatibilités des sulfamidés, divers corps, notamment l'iode, pourquoi certaines firmes préconisent et mettent à la disposition des cliniciens des iodosulfamidés. Pourquoi il est également classique actuellement, spécialement dans les

staphylococcies, d'associer aux administrations de sulfamidés à très hautes doses un traitement iodé sous une forme quelconque ?

M. Hazard : L'iode sous la forme libre (Lugol) ou sous forme de combinaison organique, administré par la voie buccale passe pour faciliter par son action antisclereuse le passage du sulfamide, à travers le tissu dans lequel le microbe s'est enkysté.

M. Amiot : L'iodoseptoplix ne paraît pas être un produit bien défini au point de vue chimique. Les chirurgiens qui, les premiers, ont recommandé l'iode comme adjuvant de la cure par sulfamides ont préconisé la solution de Lugol. L'action accrue sur le staphylocoque serait due à une sorte de « mordantage » du microbe. La question serait à revoir.

M. Hazard : Il serait très intéressant d'avoir l'avis des chirurgiens et de savoir s'ils ont observé que la valeur du traitement par les sulfamides est diminuée quand on emploie en même temps la novocaïne.

M. Robert Monod : Il est rare qu'on fasse en même temps qu'une anesthésie locale un traitement sulfamidé.

M. Hazard : Tout dépend de la concentration des sulfamides réalisée par rapport à celle de l'anesthésique.

M. Thalheimer : Je peux apporter deux groupes d'observations qui correspondent à ce que vient de nous exposer M. HAZARD, l'un concerne des anesthésies locales ; à maintes reprises, un peu avant la fermeture de la paroi abdominale, j'ai mis des sulfamides. Je n'ai pas observé, au moment où l'on fermait la peau de changement au point de vue de la sensibilité cutanée.

Dans une deuxième série de cas, il s'agit de malades opérés sous rachianesthésie ; après avoir fait une hystérectomie on a mis 10 grammes de sulfamides dans le péritoine. En refermant la paroi on ne constate pas de douleur spéciale et la réaction de la malade est très sensiblement normale.

Je n'ai pas de cas de malades traités pendant plusieurs jours par les sulfamides et opérés ensuite sous anesthésie locale.

M. P. Moulonguet : Je n'ai pas de fait clinique à citer à l'appui de la communication de M. HAZARD sur l'action empêchante des sulfamides sur la novocaïne. Mais de l'action inverse, antisulfamide de la novocaïne, qu'il a également étudiée, je puis apporter une confirmation clinique qui me paraît de valeur.

J'ai été appelé, il y a quelques années, auprès d'une personne qui s'était fait, en tombant, une plaie contuse de la jambe. Cette plaie datait de la veille : c'était pendant l'occupation, l'époque où les urgences étaient fort ralenties. J'ai mené cette personne à la clinique où j'ai, sous anesthésie à la novocaïne, soigneusement paré la plaie et, après l'avoir saupoudrée de septoplax, je l'ai suturée. Le lendemain la température est montée, une rougeur est apparue et il m'a fallu désunir complètement. Échec total et brutal, que le traitement chirurgical correct et l'adjonction du bactériostatique rend difficilement explicable si l'on ne se rappelle pas que la novocaïne inhibe l'action du sulfamide. Les circonstances précises de cette petite observation la rendent très démonstrative à mes yeux.

J'en conclus que l'anesthésie locale à la novocaïne est interdite lorsqu'on a l'intention de mettre des sulfamides dans la plaie. Il faut, dans ce cas, choisir une autre anesthésie.

M. Basset : Je ne crois pas que nous soyons actuellement en état de fournir à M. HAZARD des suites pratiques venant à l'appui de ce qu'il nous a exposé.

A l'avenir, chez des sujets ayant reçu des sulfamides devons-nous encore faire des anesthésies locales et pourrions-nous en obtenir de bonnes ? L'anesthésie locale sera-t-elle chez eux plus difficile à obtenir et sera-t-il nécessaire d'injecter une plus grande quantité d'anesthésique ? C'est un point intéressant à étudier.

M. Hazard : Le point intéressant est de connaître le degré de l'anesthésie recherché. Nous n'assistons guère à la suppression totale de l'action de la novocaïne, mais à la diminution de l'intensité de son action ou de sa durée. Lorsque les sulfamides ont été éliminés, la novocaïne a alors une action supérieure à celle qu'elle a à l'état normal : ceci nous l'avons toujours observé.

M. Baumann : Si l'on devait tenir pour certains tous les antagonismes qui ont été signalés pour les sulfamides, l'usage de ceux-ci se trouverait singulièrement restreint. On a insisté sur l'antagonisme Pentothal-sulfamides, mais pendant la guerre les blessés recevaient aux divers échelons d'évacuation des sulfamides et dans les hôpitaux de base où le Pentothal était utilisé sur une très grande échelle on n'a pas observé d'incidence fâcheuse. Personnellement je n'ai observé aucun inconvénient de l'utilisation de l'iode chez des blessés préalablement sulfamidés.

ANESTHÉSIE — RETARD AU PENTOTHAL — SUBTOSAN

par

Marcel ROUX

Georges JACQUOT

et

Pierre HUGUENARD

On s'est proposé, depuis longtemps, d'obtenir, grâce à un véhicule « retard » une prolongation de l'action de diverses substances médicamenteuses.

L'emploi de la polyvinylpyrrolidone (*Subtosan*) qu'on peut administrer aussi bien par voie musculaire que par voie veineuse, paraît présenter de réels avantages.

La résorption du *Subtosan* dans le muscle se fait sans incident. Ce véhicule-retard semble donc indiqué pour l'introduction sous-cutanée et intra-musculaire des médicaments qui disparaissent vite de l'économie.

Pour se rendre compte du degré de rétention dans l'organisme des corps dissous dans le *Subtosan* à 3,5 %, DUREL et LAROUX (6) ont étudié le pourcentage de l'élimination de la phénol-sulfone-phthaléine :

Quantités éliminées après	Solvant	
	H ₂ O	<i>Subtosan</i> à 3,5 %
Injection i. musc.	22 %	14,4 %
Injection s. cutan.	25 %	10,5 %

Le *Subtosan* a été utilisé comme solvant de nombreux médicaments : l'ouabaine (12), le cyanure de mercure (12), le salicylate de soude, (9), (12), l'extract cortico-surrénal (12) et plus récemment l'extract hypophysaire (7).

Pour la pénicilline, on avait déjà proposé antérieurement comme véhicule : les mélanges de cire d'abeilles et d'huile d'arachides, les solutions dans la méthyl-

cellulose, dans la gélatine. La polyvinylpyrrolidone à 20 % ou à 30 % en retarde l'élimination et réduit à 2 le nombre des injections journalières (6), (7).

Elle permet de réduire également le nombre des injections quotidiennes d'insuline (une au lieu de trois) (3), (5).

Enfin, très récemment (16) le *Neptal*, à la dose de 13 centigrammes dans 10 cc. de Subtosan à 20 %, employé dans les asystolies rebelles, a donné de très bons résultats bien que les injections aient été très espacées (une tous les 4 à 5 jours).

D'après M^{lle} MURAT (14) le retard pour l'insuline, le salicylate de soude et même les sulfamides, s'observe si le médicament est donné par voie sous-cutanée ou intra-musculaire alors que le Subtosan est administré par voie veineuse.

Suivant PELLERAT et M^{lle} MURAT (15) le retard dans l'action et dans l'élimination est proportionnel à la concentration en Subtosan.

Dans le domaine de l'anesthésie locale, le solvant-retard doit rendre de précieux services. Depuis longtemps, BENSAUDE (10) utilisait des solutions huileuses d'anesthésiques locaux dans le traitement des fissures anales, mais il se produisait parfois des accidents sérieux et le traitement provoquait des douleurs durant plusieurs heures.

DENECKE (5) eut l'idée de prolonger l'action de la novocaïne par adjonction de sérum gélatiné mais c'est DUTTMANN, (8) en 1941 qui, cherchant à limiter la diffusion de la pantocaïne injectée par voie épидurale, semble avoir utilisé pour la première fois le *Periston* (nom allemand du Subtosan). Il ne paraît pas toutefois en avoir entrevu les possibilités ultérieures.

Chez le cobaye, suivant MEIDINGER (13), avec une solution de Subtosan à 20 % (viscosité 19 fois plus forte que celle de l'eau) on observe une prolongation, faible il est vrai, de la durée de l'anesthésie. L'effet est très net, chez le même animal, avec le Subtosan à 40 % dont la viscosité est 394 fois plus grande que celle de l'eau.

Scurocaïne	NaCl 8 p. mille	Subtosan
0,50 %	8 minutes	31 minutes
1 %	29 —	72 —
2 %	54 —	102 —

En 1945, BOUDREAU et BOURDIN (2) relatent 55 cas où ils ont fait usage, chez l'homme, du Subtosan à 20 % comme solvant-retard avec la novocaïne à 1 %, sans aucune action locale défavorable.

30 fois il s'agissait d'anesthésies en bague pour des opérations sur les doigts

et ils obtinrent une anesthésie de 4 à 8 heures. Sur un même malade, la solution retardée agit une première fois 6 h. 30, une autre fois 8 heures, alors qu'avec la solution aqueuse l'anesthésie n'avait duré que 3 heures.

BOUDREAUX et BOURDIN étendirent ensuite cette méthode et particulièrement à des infiltrations périligamentaires pour entorse ou périarthrite, l'anesthésie durant 2, 3, parfois 4 jours. Notamment, dans un cas, alors qu'elle n'était que d'un jour et demi avec l'eau comme solvant, elle fut de 4 jours ; dans un autre cas : 10 heures avec l'eau, 3 à 4 jours avec le Subtosan.

Ils citent également des infiltrations du sympathique lombaire, cervical, péri-artériel, avec des effets passant d'un solvant à l'autre, du simple au double.

Enfin, dans les infiltrations stellaires, l'action est également plus prolongée, se manifestant plus sur la douleur que sur le syndrome de Claude BERNARD-HORNER.

LAMBLING et SOULLARD (10) dans le traitement des fissures anales (50 cas sans incident) ont adopté une solution contenant :

Scurocaïne	10 cgr.
Subtosan à 20 %	5 cc.

SOULAIRAC et BARBIZET (18) ont observé, chez l'animal, que dans les injections intracérébrales d'anesthésiques, la durée de l'effet peut être doublée ou même triplée par adjonction de Subtosan à 5 % à la novocaïne.

Enfin, lors de notre dernière réunion, M. QUEVAUVILLER (17) nous a exposé ses très intéressantes expériences chez la souris qui lui permettent de conclure à un accroissement très important de la puissance de l'Évipan en présence de Subtosan hypertonique, sans qu'il y ait toutefois d'augmentation de la toxicité.

C'est à la suite de cette communication que nous avons décidé, d'accord avec M. QUEVAUVILLER, l'étude de l'anesthésie-retard au Pentothal-Subtosan, chez l'homme, dans le Service de M. le P^r SÈNÈQUE, dès le 1^{er} février 1947, date de notre première observation.

Nous apportons aujourd'hui 50 observations (*) d'anesthésie-retard ainsi obtenues, que nous avons pu comparer à 35 observations ordinaires, c'est-à-dire avec du Pentothal dissout dans l'eau distillée.

Dans cette étude, nous comparons donc, la durée d'une anesthésie au Pentothal-Subtosan, à celle d'une anesthésie au Pentothal-eau distillée.

Nous avons admis schématiquement que la durée de la narcose est fonction des facteurs suivants : 1) prémédication, 2) anesthésique employé, 3) taux de dilution de cet anesthésique dans le solvant, 4) technique de l'anesthésie, 5) intensité du stimulus chirurgical, 6) résistance du sujet, facteur le plus complexe,

(*) Depuis la rédaction de cette communication, nous avons eu l'occasion de faire en outre, 37 anesthésies-retard, 1 starter, 5 perfusions, 7 associées au N²O, 24 narcoses entretenues à la seringue.

dépendant lui-même de bien des circonstances, 7) enfin, notion récente, *solvant* de l'anesthésique.

Il fallait faire varier ce dernier facteur, en obtenant que les autres conditions demeurent constantes, dans la mesure du possible. Les précautions suivantes furent donc prises :

1) La *prémédication* est identique pour tous les sujets, comprenant :

Morphine.....	0,01 gr.
Atropine.....	1/2 mgr.
Coramine.....	0,02 gr.

Afin d'éviter les erreurs d'horaire provenant d'une administration sous-cutanée précédant l'intervention d'un temps variable, elle est donnée par voie veineuse, quelques instants avant l'anesthésique.

2) L'*anesthésique*, pour toutes les observations présentées est du Pentothal sodique de même origine (ABBOTT Laboratories).

3) Sa *dilution* est de 5 % (1 gr. dans 20 cc.), les solutions étant préparées extemporanément.

4) La *technique* de l'anesthésie est toujours rigoureusement la même : nous avons préféré la méthode courante, la plus simple matériellement et la moins susceptible de variations : la *narcose entretenue à la seringue*.

Comme matériel, nous avons utilisé la seringue de CADENAT qui empêche le reflux du sang et permet des injections très précises (au 1/4 de cc. près ; mais nous nous sommes contentés du 1/2 cc.).

En bref, nous faisons :

Ponction veineuse — injection lente de la préanarcose — et, par la même aiguille, quelques instants après, injection de la solution anesthésique, en procédant par doses fractionnées lentes, de 1 cc. (0,05 gr.), séparées par des pauses de 10 secondes, jusqu'à l'apnée. On note alors, sur une fiche, le moment exact où celle-ci apparaît, et la dose qui a été nécessaire pour l'obtenir.

A ce propos, nous signalons que nous n'avons pas cru devoir, comme il a été conseillé, « injecter rapidement 0,25 gr. de Pentotal, soit 5 cc. de la solution ». Nous avons en effet constaté que, sur 86 de nos malades, 43 seulement ont eu besoin de cette dose pour atteindre l'apnée, si bien qu'à 50 % d'entre eux nous aurions injecté une dose trop forte.

Au moment de l'apnée, nous installons, en guise de témoin respiratoire, un « papillon » d'ouate maintenu en face des narines par un leucoplaste tendu du menton à la pointe du nez (LUNDY).

Dès la fin de l'apnée, par des réinjections de 1/2 cc., on recherche la chute de la mâchoire. On note le temps et la dose nécessaires pour l'obtenir, puis on donne le signal du début de l'intervention.

Au cours de celle-ci, on procède, à la demande, à des réinjections de plus en plus minimes et de plus en plus espacées.

On note le temps de la fin de l'intervention et la dose totale — le malade est suivi jusqu'à ce qu'on ait noté les premiers signes de réveil (ouverture spontanée des yeux, premiers balbutiements).

Nous avons, par la suite, complété cette technique originelle et nous en reparlerons à propos du Pentothal-associé, en perfusion, starter ou de base.

5) Pour que l'intensité du *stimulus chirurgical* soit constante, nous ne nous sommes adressés qu'à des interventions de gravité comparable : appendicites, hernies, révisions utérines, etc...

6) Enfin restait à déterminer la *résistance des sujets* (*) et à les classer dans des catégories où l'on puisse les considérer tous comme présentant à l'anesthésie une réceptivité égale.

Pour cela, nous avons réuni en un tableau (Tableau I) tous les facteurs ayant une répercussion sur l'anesthésie et faciles à constater au lit du malade. Nous avons affecté à chacun d'eux un certain nombre de signes +, o ou —, de façon assez empirique d'ailleurs. Cela permet néanmoins au même tableau de servir pour tous les sujets et ce qu'il a de subjectif est corrigé par le fait qu'il est toujours utilisé par le même expérimentateur.

TABLEAU I

Homme	+
Femme	o
Vieillard	—
Adulte	o
Puberté	+
Maigreux	—
Carences, Cachexie	— —
Anémie	— —
Shock	— —
Infection chronique	—
Insuffisance hépatique	—
Obésité	+
Hypertension	+
Nervosité	++
Hyperthermie	++
Douleur	+
Puerpéralité	+
Alcoolisme	++
Basedow	++
Vagotonie (ROC +)	—
Sympathicotomie (ROC —)	+
Résistance aux anesthésies antérieures	+ ou —
Début prématuré de l'intervention	+

En additionnant les signes (+ et — se détruisent), les malades se trouvent répartis en un certain nombre de catégories dont nous n'avons retenu que les trois suivantes pour nos observations :

Sujets peu résistants : +
 — résistants : ++
 — très résistants : +++

(*) Quand nous parlons de « résistance » d'un sujet, il s'agit de *résistance à l'anesthésie*.

Soit, à titre d'exemple :

Un homme.....	+
Adulte.....	o
Obèse.....	++
Hyperthermique.....	+++
Avec une infection chronique.....	---
Vagotonique.....	---
	+++

Il sera classé dans le groupe : résistant.

On peut, dans certains cas arriver à un total supérieur à +++ ou nul ou négatif, mais nous avons, pour plus de clarté, écarté ces cas de nos recherches.

7) En ce qui concerne les *solvants*, nous avons utilisé soit :

- a) l'eau distillée (35 observations), soit
- b) le Subtosan à 3,5 % (50 observations).

Le Pentothal est facilement soluble dans le Subtosan à la température ordinaire ; il donne une solution opalescente et légèrement mousseuse.

Avec ce nouveau solvant, la *marche de l'anesthésie* reste sensiblement la même qu'avec le produit dissout dans l'eau distillée. Pourtant l'*induction* nous a paru *légèrement ralentie* et l'*apnée* peut être un peu moins nette. Et surtout, fait capital et concordant avec l'opinion de QUEVAUVILLER :

« La durée de la narcose, à doses égales, se trouve nettement augmentée et les doses nécessaires, à durées égales, nettement diminuées, pour une même catégorie de sujets. »

Le réveil est très calme, sans nausées ni malaises d'aucune sorte.

RÉSULTATS

Toutes les observations furent relevées sur des fiches (FIG. 2) comprenant :

- Le numéro de l'observation ;
- La date et la nature de l'intervention ;
- L'anesthésique et le taux de sa dilution (5 % ou 2 ‰), son solvant (eau distillée ou Subtosan) ;
- La résistance du sujet (+, ++ ou +++).
- Enfin, sous forme de tableau, les doses nécessaires pour :
 - Perte de conscience (facultatif) ;
 - Apnée ;
 - Chute de la mâchoire (facultatif).
- Heure du réveil.
- Doses et temps totaux.

L'ensemble des résultats observés a été réunis en un *tableau* (Tableau III) où nous avons placé côte à côte les résultats obtenus avec le Pentothal-eau distillée et ceux enregistrés avec le Pentothal-Subtosan (chiffres en italique).

On notera déjà dans ce tableau la *prolongation* parfois considérable obtenue

EAU DISTILLÉE — SUBTOSAN

Résistance

N°

Intervention

Date :

Anesthésique :

Dilution :

Prénarcose : Morphine : 0,01 g
 Atropine : 1/2 mg
 Coramine : 1 ampoule } I-V

	DOSES	TEMPS		
		H	M	S
(Perte de conscience)				
Apnée				
(Chute de la mâchoire)				
Fin de l'intervention				
Réveil				
TOTAUX OBSERVATIONS				

FIG. 2.

avec le *pentothal-retard* : c'est ainsi que par 0 gr. 70 (14 cc.) de Pentothal, chez un malade peu résistant (+) on observe une narcose

de 40 minutes avec le solvant ordinaire

de 80 minutes : **le double, avec le solvant-retard.**

Ces différences se retrouvent plusieurs fois répétées, avec d'autres doses et dans les trois catégories de sujets.

D'autre part, si l'on cherche dans une catégorie donnée :

TABLEAU III

Doses en cgr.	TEMPS EN MINUTES					
	Peu résistants (+)		Résistants (++)		Très résistants (+++)	
	Eau distillée	Retard	Eau distillée	Retard	Eau distillée	Retard
32,5	7	18				
35	6					
37,5	12					
	15					
40	10	20		11		
	11			16		
42,5	14			14		
45		22	10	16		
			8			
			10			
47,5	14	29				
	18					
50	18		9	18		
52,5	15		11			12
	18					
	18					
55		41	9			
			13			
57,5			10			
60		45		35		18
65			23			16
						25
						20
67,5				53		
70	38	67			9	
	40	80				
75	53		39		14	40
	46					35
80						39
85				75		
87,5				78		
95			49			35
			48			50
105			63			
110					28	
120						53
125					38	
140						58
155						70

(par exemple +), quelles sont les doses nécessaires pour obtenir une narcose d'une durée donnée (par ex. : 45 minutes), on trouve, dans le cas pris comme exemple :

0,75 gr. (15 cc.) de Pentothal-eau distillé et

0,60 gr. (12 cc.) de *Pentothal-Subtosan*, c'est-à-dire : **25 % en moins.**

On notera aussi, en passant, que les *doses maxima injectées* furent seulement de :

Sujets	+		++		+++	
	doses en cgr.	Temps en minutes	doses en cgr.	Temps en minutes	doses en cgr.	Temps en minutes
Pentothal-eau distillée ...	75	52	105	63	125	38
Pentothal- Subtosan ..	70	80	87	78	155	70

ce qui nous paraît être un gros avantage avec un anesthésique aussi délicat à manier que le Pentothal (*).

On aura sans doute remarqué, enfin, que si nos 35 observations de Pentothal-eau distillée figurent bien dans notre tableau, on n'y retrouve que 30 observations de Pentothal-Subtosan sur 50 ; les 20 autres seront citées plus loin, à propos des applications de la méthode : perfusions, anesthésies de base ; association d'anesthésies, starter, etc...

INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

La lecture de ce tableau demeure relativement difficile, ce qui nous a conduit à objectiver les résultats par des courbes de la durée de la narcose en fonction de la dose de Pentothal injectée.

Nous avons porté en abscisses les doses en centigrammes, en ordonnées, les temps en minutes (Fig. 4).

Nous avons ainsi tracé *trois courbes* pour le Pentothal-eau distillée (une courbe pour chaque catégorie de sujets) et *trois courbes* pour le Pentothal-Subtosan.

(*) Nous avons obtenu des temps beaucoup plus longs (135, 125, 75, 85, 78 minutes) mais sans jamais dépasser 160 cgr. et en variant seulement la technique (perfusion, associations... voir plus loin), ceci toujours avec la même prénarcose ; en augmentant judicieusement celle-ci, on peut obtenir des anesthésies beaucoup plus longues. Nous l'avons fait, mais n'en avons pas tenu compte dans ce travail, afin de n'en pas compliquer les résultats.

Chaque fois qu'il y avait pour une dose donnée, plusieurs temps, nous avons pris la moyenne de ces temps.

Un simple regard sur ces graphiques permet de constater que toutes les courbes de Pentothal-Subtosan sont *décalées vers la gauche* par rapport aux courbes correspondantes du Pentothal-eau distillée, ce qui traduit le fait essentiel : l'allongement de la durée de la narcose.

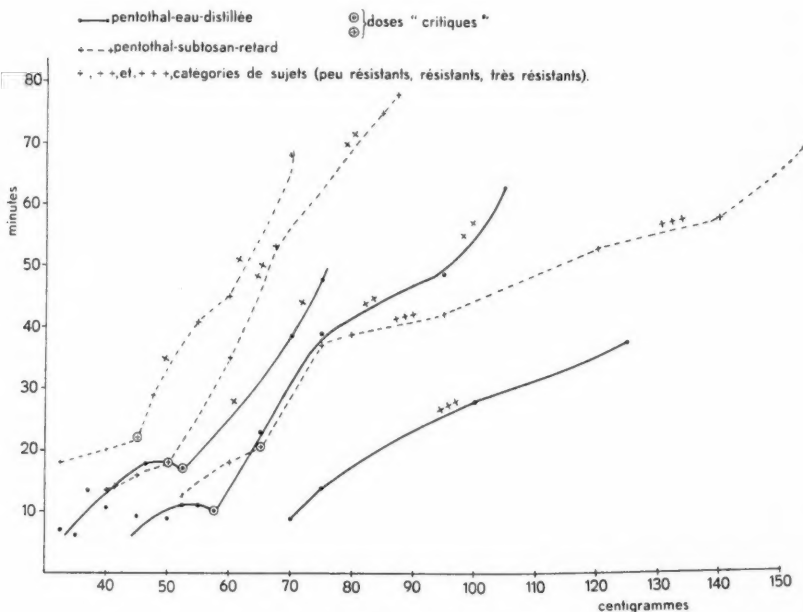


FIG. 4.

Accessoirement, on peut constater la disposition en éventail des courbes, la durée de la narcose augmentant d'autant plus vite en fonction de la dose, que le malade est moins résistant.

De cette notion, il ressort, au point de vue pratique, que les réinjections doivent être d'autant moins importantes et d'autant plus espacées, que le malade est moins résistant. *Notion de « dose critique » :*

On voit en outre que les courbes dans l'ensemble, se relèvent brusquement à partir de certaines doses qui sont :

	+	++	+++	Dose critique moyenne
Pentothal-eau distillée....	52,5	57,5	70	60 cgr.
Pentothal-subtosan.....	45	50	65	55 cgr.

On peut admettre qu'il existe une « dose critique » que l'on trouve, en moyenne, égale à **55 centigrammes** (11 cc.) pour le *Pentothal-Subtosan* et à **60 centigrammes** (12 cc.) pour le *Pentothal-eau distillée* et, à partir de laquelle la durée de la narcose en fonction de la dose augmente plus rapidement.

Il pourra être utile d'en tenir compte pour la conduite de l'anesthésie et particulièrement dans les cas suivants :

Narcose entretenue à la seringue : les réinjections deviennent plus prudentes après 55 centigrammes.

Pentothal en perfusion : que nous reverrons plus loin, mais dont on peut dire déjà que l'induction gagne à être faite avec une solution à 5 %, que l'on injectera jusqu'à la dose critique, avant de mettre en train le goutte à goutte à 2 ‰.

Pentothal intramusculaire, utilisé comme anesthésique de base, en injectant la dose critique. Cette méthode est encore à l'étude. Nous n'en possédons que 5 observations, mais toutes satisfaisantes.

APPLICATIONS DE LA MÉTHODE

Elles découlent des constatations précédentes. Outre la narcose banale entretenue à la seringue, que nous avons employée pour étudier la méthode, nous avons utilisé le Pentothal-retard comme :

1) *Starter* (obs. 64). Nous avons déjà parlé de la méthode à propos de la dose critique.

Disons seulement que le passage du Pentothal « vagotonisant » à l'éther irritant nous a toujours paru délicat et qu'il semble rendu plus facile par l'injection d'une dose starter assez importante (dose critique = 55 cgr.) et par l'emploi d'un anesthésique intermédiaire dont le meilleur semble être le protoxyde d'azote.

2) *Anesthésie associée* : Le solvant retard améliore encore l'excellente anesthésie que donne l'association : Pentothal-protoxyde. Il en existe plusieurs modalités :

a) *solution à 5 ‰*, qui peut être injectée :

— par voie veineuse (obs. 74, 75, 76, 78),

— par voie intramusculaire (obs. 56, 57, 59, 60) : injection au lit du malade,

1/4 d'heure avant l'intervention, de la prénarcose intraveineuse habituelle et injection intramusculaire de la dose critique de Pentothal-Subtosan (de 45 à 65 cgr. suivant la résistance du sujet).

Il n'a été observé aucun incident, ni local, ni général.

b) solution à 2 ‰ à faire en perfusion goutte à goutte,

— soit intraveineuse (obs. 77),

— soit intrasternale.

3) *perfusion intraveineuse* (obs. 49, 62, 63, 71, 82). Nous avons voulu terminer par cette application de l'anesthésie-retard car elle nous a paru la plus intéressante.

On sait, en effet, qu'au cours d'une anesthésie et plus particulièrement, au

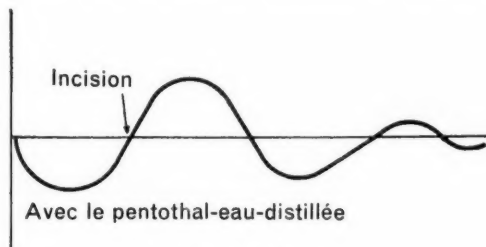


FIG. 5, courbe 1.

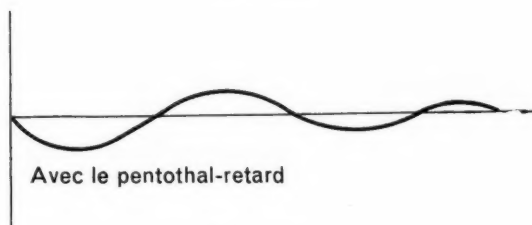


FIG. 5, courbe 2.

cours d'une perfusion d'anesthésique, les variations de profondeur de la narcose peuvent schématiquement et arbitrairement être objectivées par une *sinusoïde* plus ou moins amortie (FIG. 5, courbe 1). L'anesthésiste s'efforce de diminuer au maximum l'amplitude de ces oscillations.

Avec l'eau comme solvant, ce n'est pas toujours facile et cela demande une certaine habitude. Il suffit par exemple que le chirurgien, pressé, commence inopportunistement l'intervention pour que le malade passe du surdosage au réveil

et du réveil au surdosage, par une série d'oscillations que l'anesthésiste aura parfois de la peine à réduire.

Cette difficulté de l'anesthésie par perfusion est sensiblement diminuée par le *solvant-retard* qui amortit de façon importante les oscillations de la narcose (FIG. 5, courbe 2).

La technique employée est la suivante : nous utilisons 2 flacons de 500 cc. de Subtosan. Dans l'un d'eux nous introduisons 1 gramme de Pentothal (en

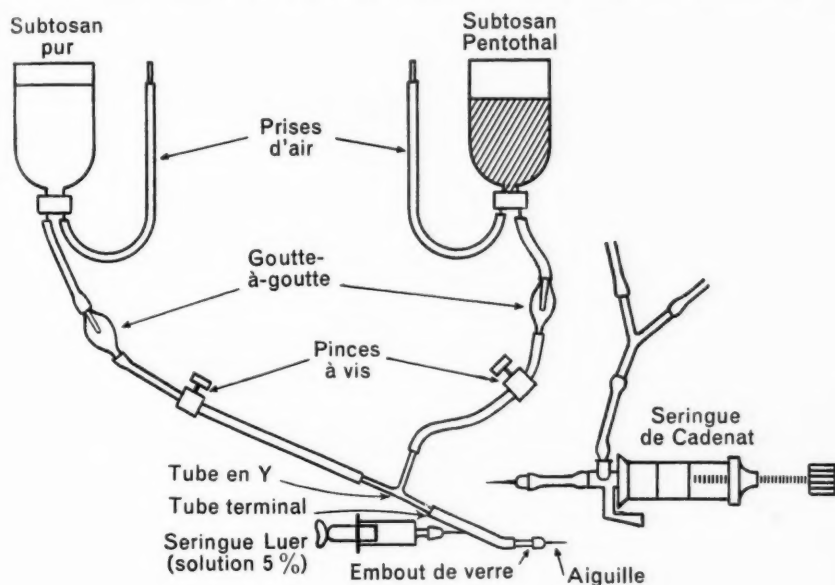


FIG. 6.

poudre), ce qui nous donne une solution à 2 ‰. Le Pentothal se dissout facilement par agitation, en donnant un liquide opalescent et mousseux.

Nous préparons d'autre part, dans une seringue de Luer de 5 cc. la *pré-narcose* habituelle et dans une seringue de 20 cc. une *solution concentrée* (5 %) de Pentothal dans du Subtosan ou dans de l'eau distillée, si nous voulons accélérer l'induction.

Chacun des deux flacons est muni d'une prise d'air et d'un compte-gouttes. Les deux tuyaux des compte-gouttes sont réunis par un tube en Y ; une pince pour régler le débit est interposée sur leur trajet. L'ensemble est terminé par un

court tube de caoutchouc muni d'un embout de verre, s'adaptant à l'aiguille de perfusion (Fig. 6).

La *marche de l'anesthésie* se fait comme suit : — purge soigneuse des tuyaux — ponction veineuse avec l'aiguille à perfusion adaptée à son embout (*) — la *pré-médication* est injectée en piquant le tube terminal avec une aiguille fine — de la même façon est administrée la *solution concentrée*, en poussant l'injection comme pour une narcose entretenue à la seringue, *jusqu'à la dose critique* (55 cgr.) que l'on atteint en 4 à 5 minutes. Puis on met en route la *perfusion de Pentothal-Subtosan* qu'on accélère ou ralentit à volonté, l'arrêtant parfois tout à fait, en ouvrant alors la *perfusion de Subtosan pur* afin d'éviter la coagulation du sang dans l'aiguille.

C'est à ce moment que l'on peut, si le malade souffre d'anoxie, donner de l'oxygène, les mouvements du ballon indiquant l'amplitude respiratoire, sinon on mettra en place le papillon de coton, témoin respiratoire.

Le tube en Y du matériel de perfusion peut être adapté au robinet latéral de la seringue de CADENAT.

Nous nous efforçons à cesser la perfusion le plus tôt possible et nous préférons, au besoin, dans le cas où nous l'aurions arrêtée prématurément, entretenir l'analgésie avec un mélange : Protoxyde d'azote 50 % et Oxygène 50 %. De cette façon le malade s'éveille peu après le retour dans son lit.

Nous terminerons en citant de façon détaillée l'une de nos observations qui illustre ce qui vient d'être exposé et témoigne, croyons-nous, des qualités de l'anesthésie au Pentothal-Subtosan.

Observation 77. — Mme La..., 63 ans, 28 mai 1947.

Bon état général, résistance ++, réflexe oculo-cardiaque indifférent — Crampton normal — Pas d'antécédents hépatiques. Urée sanguine 0,50. Hématocrite et protéines (Van SLIKE) normaux. Tension artérielle 10,5-7.

Gros néoplasme du sein gauche — biopsie extemporanée, puis amputation (Professeur J. SÈNÈQUE).

Le 27 mai, au soir : Gardénal 0, 10 per os.

Le 28 à 9 h. 40 : T. A. 12-7. Mise en place de la perfusion au pli du coude droit. — Injection de la *pré-narcose* dans le tube terminal :

Morphine : 0,01

Atropine : 1/2 mgr.

Coramine : 0, 02.

9 h. 45 : On procède à l'*induction* avec la solution à 5 % de Pentothal dans du Subtosan. — L'apnée se produit pour 0, 20 gr. (4 cc.) — on poursuit l'injection jusqu'à 0, 50 (10 cc.), par 1/2 cc., jusqu'à concurrence de 10, en 5 minutes.

9 h. 49 : on donne le signal du *début de l'intervention*.

9 h. 51 : mise en route de la *perfusion de Pentothal* à 2 %/100, à la vitesse moyenne de 60 gouttes/minute.

(*) L'embout de verre permet de constater plus facilement, par le reflux du sang, si l'aiguille est bien en place.

10 h. 5 : la réponse du laboratoire revient, positive : l'opération devant être complétée, on installe une *inhalation d'oxygène* et, administrée par une autre veine, une perfusion de *sang conservé* : 500 cc.

10 h. 29 : L'opération est sur le point de se terminer : on arrête la perfusion de Pentothal, on continue avec du Subtosan pur et on donne un peu de *protoxyde d'azote* (50 %).

10 h. 34 : *Fin de l'intervention*. T. A. 10,5 -7.

Au total, le malade a reçu :

Pentothal à 5 % : 0,50 (10 cc.) , 0 gr. 65.

— à 2 % : 0,15 (75 cc.) , 0 gr. 65.

10 h. 50 : *retour de la conscience*. — Agréable, sans nausées ni malaises.

Durée de la narcose : 65 minutes.

Suites opératoires : aucun shock ; sortie guérie le 13^e jour.

Inconvénients de la perfusion de Pentothal-Subtosan : il n'en existe à notre connaissance qu'un seul : l'élévation du *prix* de revient de l'anesthésie, due au prix du Subtosan. Cet inconvénient n'entre pas en ligne de compte si l'on réserve la perfusion d'anesthésique aux malades chez lesquels la prophylaxie du shock post-opératoire commandait déjà une perfusion peropératoire d'un succédané du plasma sanguin tel que le Subtosan.

Nous n'avons observé que des *suites absolument calmes*, sans aucun incident ni accident.

CONCLUSIONS

Les observations de Pentothal-Subtosan-Retard apportées ici représentent 50 bonnes anesthésies, sans aucun incident ; l'augmentation nette de la durée de la narcose (environ le double) la diminution appréciable de la dose nécessaire (environ un quart en moins) obtenues sans rien enlever à la simplicité de la narcose intraveineuse, sans rendre son emploi plus délicat et sans que la toxicité du produit soit augmentée dans la proportion où la dose nécessaire est diminuée, les modes nombreux et simples de son administration plaident fortement en faveur de l'emploi du Subtosan comme solvant « retard » du Pentothal intra-veineux.

(Travail de la Clinique Thérapeutique Chirurgicale
de l'Hôpital de Vaugirard.)

Professeur J. SÉNÈQUE.

BIBLIOGRAPHIE

1. BOUDREAUX (J.). — *Paris-Médical* ; 1945, 8, 23.
2. BOUDREAUX et BOURDIN. — *Le Médecin français* ; 1945, 25 juin.
3. CHOAY (A.) et CHOAY (H.). — *Académie de Pharmacie* ; 4 juin 1947.
4. CLAISSE et CHOAY. — *Soc. Méd. Hôp. de Paris* ; 18 avril 1947.
5. DENECKE. — *Med. Klin.*, 1937, 8, 282, 19 fév.

6. DUREL (P.) et LAROUX (P.). — *Gazette Méd. de France* ; 1946, **53**, 6 mars, 151-154.
7. DUREL, RATNER et SIBOULET. — *Soc. Fr. Dermatol. et Syphil.* ; 9 janv. 1947.
8. DUTMANN. — *Zbl. Chir.* ; 1937, **12**, 530-535, 19 fév.
9. GALIMARD (J.). — *Académie de Pharmacie* ; 4 juin 1947.
10. LAMBLING (A.) et SOULLARD (J.). — *Soc. Gastro-Entérol.*, 8 juill. 1946 ; in *Arch. Mal. App. Digestif* ; **35**, 6-7, juin-juil. 1946, 251-260.
11. LEVRAT et PELLERAT. — *Soc. Méd. Hôp.* ; 11 mai 1945.
12. MARAL et M^{lle} M. MURAT. — *Soc. Biol. Lyon* ; 21 janv. 1946.
13. MEIDINGER (F.). — *Soc. Biol.*, 13 oct. 1945 ; in *C. R. Soc. Biol.* ; **139**, 19-20 ; oct. 1945.
14. MURAT (M^{lle} M.). — *Thèse doct. pharm.*, Lyon ; 1946.
15. PELLERAT (J.) et MURAT (M^{lle} M.). — *Soc. Thérap. et Pharmacodyn.* ; 12 fév. 1947.
16. PERRAULT (M), ROUSSEAU et BROCHEU. — *Ibid.* ; id.
17. QUEVAUVILLER (A.). — *Rev. pat. et Méd. trop.* ; **29**, 1946, 225. *Ann. pharm. fr.* (sous presse). *Soc. fr. Anesth. et Analg.*, 16 janv. 1947, in *Anesthésie et Analgésie* ; **6**, p. 296.
18. SOULAIRAC (A.) et BARBIZET (J.). — *Soc. Biol.* ; 10 mai 1947.

M. Quevauviller : Depuis ma communication sur l'Évipan-retard, à la séance du 16 janvier 1947, sur les instances de M. JACQUOT, j'ai vérifié que le phénomène « retard » existe également avec le Pentothal. Or avec le Subtosan hyper-tonique j'ai pu préparer une solution à 5 p. 1.000, parfaitement limpide de ce barbiturique. Je crois que le trouble signalé par M. JACQUOT est dû aux sels minéraux accompagnant la polyvinylpyrrolidone dans le Subtosan normal.

M. Kern : Je voudrais demander à M. JACQUOT si, une fois l'anesthésie terminée, le malade met beaucoup plus de temps à se réveiller ? Au point de vue pratique, combien donne-t-on de Pentothal-retard ?

M. Jacquot : Nous avons constaté que les malades mettaient environ deux fois plus de temps pour s'éveiller ; c'est ce qui justifie d'ailleurs l'expression d'anesthésie-retard. Si la reprise de conscience est en moyenne après dix minutes avec le Pentothal-eau distillée, elle est de vingt minutes avec le Pentothal-retard.

Quant à la dose employée elle est ici, comme avec la solution aqueuse, très variable : on en utilise une dose nettement plus faible et on obtient une anesthésie meilleure. L'anesthésique est donné « à la demande ».

M. Amiot : D'après ce qui vient de nous être dit, l'injection de Pentothal en même temps que certaines substances à poids moléculaire élevé semble allonger notablement la durée de la narcose. Peut-être, dans ces conditions, y aurait-il intérêt à injecter assez longtemps à l'avance la substance adsorbante.

M. Boureau : Est-ce que l'action retardée de la drogue ne provoque pas une induction plus lente qu'avec la solution normale et quand l'induction est obtenue, n'a-t-on pas injecté à ce moment-là une dose excessive ?

M. Marcel Roux : Je voudrais insister sur l'intérêt du nouveau mode d'administration du Pentothal que mon ami JACQUOT vient d'exposer.

Le Subtosan, utilisé comme véhicule-retard du Pentothal, permet, et c'est là le fait essentiel, à dose égale d'anesthésique, un allongement notable de la durée de la narcose.

Nous n'avons fait état, dans notre note, que d'interventions de peu d'importance où l'association Pentothal-Subtosan nous a surtout permis de réduire la dose d'anesthésique injecté. Ces interventions brèves et sans retentissement général nous paraissent les plus propres à une étude comparative précise.

Mais nous avons également employé la méthode pour des interventions importantes et longues et singulièrement chez des sujets fatigués où ce mode anesthésique a l'avantage de comporter une perfusion anti-choc. Nous croyons même que ce sera là, à l'avenir, la meilleure indication de l'anesthésie-retard.

M. Boureau : Mais, quand vous injectez une dose quelconque de Pentothal-retard, celle-ci n'a son plein effet qu'après un certain temps ; par conséquent, lorsque se manifestent les signes de l'anesthésie normale vous devez théoriquement avoir injecté à ce moment-là une dose trop importante.

M. Jacquot : Pour avoir un point de comparaison fixe nous avons, dans la série de cas relatée ici, injecté 1 cc. toutes les dix secondes jusqu'à obtention de l'apnée, c'est en particulier la technique employée par HUGUENARD. Je dois dire que personnellement je préfère agir différemment : je trouve plus prudent de faire compter le malade et quand il cesse de compter j'injecte encore, suivant l'état général du malade, de 1/2 à 1 cc. de Pentothal, puis après une attente de trente secondes environ je donne le signal de l'incision. A partir de ce moment j'injecte « à la demande ». De cette façon j'atteins exceptionnellement l'apnée qui ne m'a jamais paru être nécessaire et qui pourrait nécessiter parfois une dose inutilement importante de Pentothal. De cette façon la respiration est très peu déprimée.

M. Robert Monod : Je voudrais demander à M. JACQUOT s'il ajoute une inhalation d'oxygène. J'attire l'attention sur ce fait que, pour beaucoup de chirurgiens, l'oxygène est considéré comme un adjuvant indispensable du Pentothal. J'ai eu un accident à la suite d'une anesthésie au Pentothal ; l'anesthésiste n'avait pas d'oxygène sous la main ; il a fallu s'en procurer et durant ce temps le malade a succombé.

M. Thalheimer : FRUCHAUD, qui avait une expérience considérable du Pentothal en chirurgie de guerre, me disait qu'il considérait comme extrêmement dangereux de faire la moindre injection de Pentothal sans avoir la possibilité d'administrer immédiatement au malade de l'oxygène en quantité appréciable.

M. Baumann : La question de l'oxygénothérapie pendant l'administration de Pentothal me paraît résolue par la réponse qu'on doit donner au problème de l'oxygène au cours de l'anesthésie en général. Toute anesthésie s'accompagnant d'anoxie, facteur essentiel de choc, il importe de suroxygéner les opérés. Je crois indispensable d'administrer de l'oxygène au cours de toute anesthésie. C'est un principe fondamental qui s'applique *a fortiori* à l'anesthésie au Pentothal.

M. Kern : Quelle que soit la technique employée, il ne faut pas oublier que même en agissant très prudemment on n'est pas à l'abri d'une syncope ou d'une apnée. J'estime indispensable d'avoir la possibilité d'insuffler le malade non pas avec un ballon d'oxygène mais d'avoir un masque et un appareil permettant d'administrer pendant toute l'anesthésie une quantité suffisante d'oxygène. Ainsi on peut être tranquille, quelle que soit la technique employée. Pour ma part je n'hésite pas à atteindre l'apnée, je n'ai pas d'accidents parce que j'ai toujours à côté de moi de l'oxygène.

M. Jacquot : M. Robert MONOD me demande si, au cours de l'anesthésie au Pentothal, je donne de l'oxygène.

Je crois qu'il faut être éclectique et faire respirer de l'oxygène au malade lorsqu'il en a besoin.

On peut distinguer deux méthodes : ou bien le Pentothal est donné seul ou bien il est associé à une anesthésie par inhalation.

Dans le premier cas et sans discuter inutilement sur l'opportunité de rechercher ou non l'apnée qu'il me soit permis de rappeler que la technique que j'emploie a l'avantage de déprimer peu la respiration ; l'anoxie est donc minime. Et de fait, mes malades restent généralement roses. J'attends donc l'apparition éventuelle d'une légère cyanose pour faire respirer de l'oxygène, ce qui se produit après un temps plus ou moins long si l'opération a une certaine durée.

S'il ne s'agit plus d'une anesthésie intraveineuse pure, lorsqu'on la complète par une anesthésie par inhalation en circuit fermé, même avec du protoxyde d'azote, l'action de base du Pentothal permet d'atteindre dans le mélange respiré jusqu'à 50 % d'oxygène.

J'ajoute qu'on ne conçoit pas que dans toute salle d'opération, il n'existe pas actuellement un appareil moderne permettant d'administrer de l'oxygène sous pression, quel que soit d'ailleurs l'anesthésique employé. Cet appareil est aussi indispensable qu'une bonne table d'opérations par exemple. Malheureusement nous en sommes trop souvent dépourvus pour des raisons inadmissibles d'économie.

M. Robert Monod : Il faut tirer de cette discussion une conclusion pratique : pour toute anesthésie, avoir sous la main de l'oxygène, en particulier lorsqu'il s'agit d'anesthésie au Pentothal. Je considère cette pratique comme indispensable.

Étant donné l'importance de la question de l'*oxygénothérapie au cours de l'anesthésie*, je propose de la mettre à l'ordre du jour de nos prochaines séances.

UN NOUVEAU CURARISANT DE SYNTHÈSE

L' α - β dihydroxy- γ (2-méthylphénoxy) propane

PAR

J. BOUREAU

J'utilise depuis le mois de février un nouveau curarisant de synthèse, l' α - β dihydroxy- γ (2 méthylphénoxy) propane, spécialisé en France sous le nom de *Relaxar* (1). C'est la réplique de la *Myanésin*, produit anglais dont les 12 premières observations ont été publiées dans le *Lancet* du 18 janvier, et récemment analysées dans la *Presse Médicale*.

J'ai, pour ma part, une soixantaine d'observations, et je viens vous soumettre les conclusions que m'a suggéré cette première série d'essais cliniques.

Tout d'abord, le mode d'action de ce curarisant est différent de celui des préparations de curare : *Intocostrin* ou *Tubarine*. Alors que celles-ci agissent en réalisant une section physiologique au niveau de la plaque motrice, le *Relaxar* provoque le relâchement musculaire en exerçant une action dépressive sur l'excitabilité réflexe de la moelle épinière.

Il est présenté en ampoules de 10 cc. contenant 1 gramme de produit actif. On l'administre par voie veineuse à raison de 5 à 10 cc. Chez l'adulte sain, la dose utile est généralement de 10 cc., mais on peut atteindre 15 et même 20 cc. en procédant à des réinjections successives ; c'est une éventualité possible dans les interventions de longue durée, mais dans la chirurgie courante, l'injection initiale est habituellement suffisante. Les doses inférieures à 10 cc. sont indiquées chez les enfants et les sujets âgés ou fatigués.

En fait, dans l'utilisation chirurgicale de ce curarisant, il n'exite pas de test précis permettant de fixer avec exactitude la dose qui doit être injectée, pas plus qu'il n'en existe d'ailleurs avec l'*Intocostrin* ou la *Tubarine*. Cependant, la pratique extrêmement répandue de l'anesthésie « starter » au moyen d'un barbiturique intraveineux constitue une base d'appréciation commode, si l'on veut bien admettre qu'il existe une proportion à peu près constante entre les

(1) Laboratoire ROBERT et CARRIÈRE.

doses utiles du composé barbiturique et celles du curarisant. Cette proportion me paraît être la suivante :

— Si l'on se sert de *Pentothal* en solution à 5 % (soit 1 gramme dans 20 cc. d'eau), la dose utile de *Relaxar* doit être égale à celle du barbiturique.

— Si l'on utilise l'*Evipan* il faut augmenter de 50 % la dose de barbiturique pour obtenir la dose utile de curarisant.

Autrement dit :

— S'il a fallu 10 cc. de *Pentothal*, on injectera 10 cc. de *Relaxar* ;

— S'il a fallu 6 cc. d'*Evipan*, on injectera 9 cc. de *Relaxar*.

Dans l'application de ce schéma, il suffit simplement de s'entendre sur le stade d'anesthésie qu'il est convenu d'atteindre dans l'anesthésie « starter ». Pour ma part, et je crois que tous les médecins anesthésistes sont d'accord, j'ai l'habitude d'injecter le barbiturique jusqu'à l'abolition complète du réflexe palpébral, le rythme de l'injection étant voisin de 15 secondes par cc. ; chez l'adulte sain, ce stade d'anesthésie est généralement atteint avec 6 à 7 cc. d'*Evipan* ou 8 à 10 cc. de *Pentothal*.

Bien entendu, cette règle n'a rien d'absolu ; c'est simplement un repère commode au moyen duquel on peut être certain de ne pas administrer une dose excessive.

La durée d'action du produit est d'environ 30 à 45 minutes et parfois plus, ce qui constitue à mon sens un avantage par rapport aux autres préparations dont l'action est généralement plus éphémère. Si la dose initiale est efficace, il semble préférable de ne pas pratiquer de réinjection avant la seconde demi-heure et, dans tous les cas, ne pas dépasser la moitié de la dose de départ ; en cas de nouvelle réinjection, le tiers de la dose initiale.

Le *Relaxar* peut être administré à des moments différents de l'acte opératoire :

— soit en cours d'intervention, si le relâchement musculaire est imparfait ;

— soit immédiatement avant l'incision de la paroi ; c'est à mon avis la meilleure façon de procéder ;

— soit au début de l'anesthésie, seul ou mélangé à un barbiturique intra-veineux.

L'utilisation du curarisant « à la demande », c'est-à-dire seulement dans les cas où le relâchement musculaire est imparfait, ne me paraît pas un bon procédé. D'abord, parce que la durée d'action du produit risque de devenir un inconvénient si l'injection est pratiquée en fin d'intervention, pour le temps de fermeture par exemple, l'opéré risquant d'être privé d'une surveillance médicale jusqu'à disparition complète de l'action paralysante ; d'autre part, on perd pendant toute une partie de l'intervention le bénéfice de la réduction des doses d'anesthésique rendue possible par l'action curarisante.

L'injection à l'état de veille, avant tout début d'anesthésie, ne semble pas

non plus présenter d'intérêt en raison de la rapidité d'action du produit. Mais c'est une chose possible, contrairement à ce qui se passe avec les préparations de curare qui, comme on le sait, procurent habituellement un sentiment d'angoisse extrêmement pénible, contre-indiquant l'injection sur le sujet éveillé. Avec le *Relaxar*, les malades accusent simplement une impression de chaleur, un léger vertige, et un engourdissement voisin de l'hypnose ; ceci s'explique d'ailleurs par les propriétés anesthésiques propres de la drogue qui, chez l'animal et à fortes doses, est capable de provoquer une anesthésie véritable. A ce propos, j'ai pu observer moi-même l'abolition totale de la conscience à l'occasion d'une application médicale du produit : il s'agissait d'une malade mentale justiciable d'un électro-choc et chez laquelle cette thérapeutique avait été jusque-là écartée en raison de la fragilité de son squelette. On décida d'y recourir après injection préalable de curarisant. Or, celui-ci provoqua un sommeil véritable avec perte complète de la conscience. Le choc qui suivit se passa dans d'excellentes conditions, crise atténuée suivie d'une reprise respiratoire immédiate. On sait d'ailleurs que c'est là une excellente indication des curarisants grâce auxquels le choc électrique peut être pratiqué chez toute une catégorie de malades qui en étaient privés en raison de leur fragilité ostéo-articulaire.

Le mélange *Evipan-Relaxar* ou *Pentothal-Relaxar* est également possible, contrairement là encore aux préparations de curares qui précipitent en présence des barbituriques. Ceci rend possible l'injection simultanée des deux corps et constitue une méthode commode de dosage du curarisant. Mais alors, pour conserver les rapports que j'indiquais tout à l'heure, il faut mélanger les produits dans une certaine proportion, c'est-à-dire 10 cc. de *Pentothal* en solution à 5 % ou 6 cc. 1/2 d'*Evipan* avec 10 cc. de *Relaxar*. Cette façon de procéder a l'avantage d'éviter une erreur de dosage, puisque la quantité injectée reste dans tous les cas proportionnelle à la dose de barbiturique ; mais elle n'est pas très heureuse à mon avis, car on perd le bénéfice de l'action curarisante, qui tout de même est limitée dans le temps, pendant les 10 minutes nécessaires pour conduire le malade au degré de sommeil désirable, c'est-à-dire pendant le temps où l'action curarisante est maxima.

Il est bien entendu que l'injection simultanée est seulement valable pour une narcose de départ. Dans une anesthésie intraveineuse continue, il paraît préférable d'administrer les deux produits séparément au risque d'injecter le curarisant à dose insuffisante au départ et trop élevée ensuite.

Quel que soit le mode d'utilisation du *Relaxar*, il faut l'injecter lentement, en 1 à 2 minutes environ, non pas je crois qu'il y ait un grand danger à injecter plus vite, mais parce qu'une injection lente permet de mieux apprécier les réactions du malade et sa sensibilité. J'ai l'habitude d'observer le ballon respiratoire tout en poussant mon injection : dans 50 % des cas environ, on n'enregistre aucune

modification respiratoire ; dans les autres cas, on note une légère diminution de l'amplitude pendant la deuxième moitié de l'injection. Je n'ai pas observé de dépression respiratoire inquiétante, sauf une apnée complète qui a cédé spontanément en moins d'une minute et, dans 4 cas, une réduction importante de l'amplitude respiratoire pendant un temps qui a oscillé entre 10 et 25 minutes. J'ajoute que ces incidents respiratoires sont survenus à une époque où je n'appliquais pas encore la règle proportionnelle entre barbiturique et curarisant et où j'injectais indistinctement 10 cc. à tous les malades. Ces incidents ne se sont pas reproduits depuis que je règle la dose de curarisant sur celle du barbiturique. Par conséquent, je crois pouvoir affirmer qu'à dose convenable aucune inquiétude respiratoire n'est à craindre, et j'insiste sur ce point parce que c'est précisément une des critiques majeures qui ont été formulées à l'égard des préparations de curare.

Il est bien évident que l'existence ou l'absence de réaction respiratoire en cours d'injection, sa précocité d'apparition et sa durée, sont autant d'éléments qui renseignent utilement sur la sensibilité individuelle du patient. Mais il faut la rechercher avec soin, car comme je le disais à l'instant elle est habituellement peu marquée et manque dans la moitié des cas environ.

L'action curarisante du *Relaxar* se manifeste très rapidement. Au début de mon expérimentation j'ai utilisé le produit sur des malades volontairement maintenus à un stade d'anesthésie très légère, à cheval sur le II^e stade et le I^{er} plan du III^e, c'est-à-dire conservant une légère mobilité des globes oculaires, un réflexe cornéen atténué, voire même une persistance discrète du réflexe palpébral. J'ajoute que j'avais choisi des malades sur lesquels on intervenait par incision médiane sus ou sous-ombilicale. A l'ouverture du péritoine, après constatation d'une contracture des grands droits et d'une poussée abdominale extrêmement gênante, j'injectais la solution curarisante. Moins de 2 minutes après la fin de l'injection, la paroi était en relâchement complet et la poussée singulièrement réduite, sinon complètement disparue. Il ne faut pas croire, en effet, que les curarisants suppriment totalement la poussée abdominale quand bien même le relâchement pariétal est complet. La chose peut se produire dans un certain nombre de cas, mais il faut tout de même administrer une dose suffisante d'anesthésique par inhalation pour obtenir un bon silence.

Ces faits sont d'un très grand intérêt car, s'ils démontrent l'activité du produit et sa rapidité d'action, ils permettent également de conclure à la possibilité d'obtenir une narcose excellente en se maintenant à un stade d'anesthésie très au-dessous de celui qu'il faudrait atteindre en l'absence de curarisant.

Pour cette même raison, il devient possible d'utiliser seuls certains anesthésiques légers, gazeux ou intraveineux, pour des interventions où l'adjonction d'un anesthésique plus puissant serait normalement nécessaire. Par exemple, j'ai pu

me contenter de cyclopropane dans des cas où j'aurais dû ajouter un complément d'éther, ou bien utiliser du protoxyde d'azote au lieu de cyclopropane, ou encore me servir de Pentothal sans aucun complément quel qu'il soit. Et c'est précisément pour bénéficier de cette possibilité et profiter à la fois de la réduction des doses de l'anesthésique de fond, qu'il est préférable d'administrer le *Relaxar* au début de l'intervention, immédiatement avant l'incision de la paroi.

Le temps d'ouverture requiert d'ailleurs un relâchement musculaire excellent et cette condition se trouve pleinement réalisée puisque l'action curarisante est maxima d'emblée. Sur l'ensemble de mes observations, cette action a été effective dans 85 % des cas ; elle a été insuffisante ou impossible à mettre en évidence dans 15 % des cas.

Un autre avantage du *Relaxar* est la suppression du bronchospasme et du laryngospasme, ce qui facilite considérablement la pratique de l'intubation endotrachéale. Avant d'utiliser les curarisants, j'avais l'habitude de faire mes intubations sous *Pentothal* après anesthésie locale du pharynx, des sinus piriformes, des cordes vocales et de la trachée, manœuvre longue et désagréable pour le patient. Désormais, je me contente de faire sucer au patient 3 ou 4 comprimés de *Panto-caine* à 10 milligrammes et de pratiquer une anesthésie générale soit au moyen d'un narcotique intraveineux, soit avec un anesthésique par inhalation, ou encore par combinaison des deux procédés ; quand le stade d'anesthésie normale est atteint, j'injecte le curarisant et pratique mon intubation une ou deux minutes plus tard. La réaction laryngo-trachéale, toux ou spasme, que dans la règle il est fréquent d'observer au moment de l'introduction du tube, même chez un malade profondément endormi, est véritablement exceptionnelle après *Relaxar*. J'ajoute que l'on n'observe jamais de salivation, inconvénient des curares et de certains curarisants.

Par contre, j'ai observé parfois en cours d'intervention une certaine pâleur du visage, ce qui semblerait traduire une réaction dépressive circulatoire qui cependant ne s'est pas manifestée par une chute particulièrement importante de la pression artérielle. A ce propos, des auteurs anglais ont signalé des thromboses vasculaires et des troubles coronariens chez des malades qui avaient reçu de la *Myanésin*. Faut-il conclure de façon absolue que le curarisant est susceptible de provoquer des troubles circulatoires ?

Dans l'état actuel, je pense qu'il est difficile de répondre avec certitude, et une étude pharmaco-dynamique approfondie ne manquerait certainement pas d'apporter sur ce point des renseignements intéressants ; cette étude est d'ailleurs en cours actuellement.

D'après mon expérience personnelle, je ne puis que signaler le fait en ajoutant que cette dépression circulatoire a toujours été contemporaine de troubles dépressifs respiratoires occasionnés, comme je l'ai déjà dit, par des erreurs de

dosage et qu'il me paraît désormais possible d'éviter par la fixation d'une posologie mieux comprise.

Existe-t-il une médication antidote en cas d'accident ? Jusqu'à plus ample informé, il semble qu'on doive utiliser la *Prostigmine* qui combat efficacement l'action paralysante des préparations de curare. Mais il ne faut pas oublier que le mode d'action du *Relaxar* est différent de celui des curares et qu'il agit en déprimant l'excitabilité réflexe de la moelle épinière. Je crois, par conséquent, que l'on aurait un antidotisme meilleur et probablement spécifique en s'adressant à la *strychnine* dont l'action excito-médullaire, et accessoirement hypertensive et respiratoire, vient s'opposer point par point aux effets contraires du curarisant. Bien entendu, c'est là une simple hypothèse qui demande à être vérifiée.

De cet ensemble de faits, je crois d'ores et déjà pouvoir tirer des conclusions concernant les indications et contre-indications du *Relaxar*. A vrai dire, il est difficile de parler des indications d'un produit qui permet dans tous les cas de réduire les doses de l'anesthésique utilisé, et en fait il semble bien pour cette seule raison trouver sa place dans toute intervention chirurgicale quelle qu'elle soit. Néanmoins, il est incontestable qu'il comporte des indications majeures, dont voici les principales :

- 1) D'une façon générale, toutes les interventions intra-péritonéales par incision médiane sus ou sous-ombilicale, pour lesquelles le relâchement musculaire et le silence abdominal doivent être poussés au maximum.
- 2) Les interventions de longue durée, chirurgie digestive notamment, pour lesquelles une réduction globale de l'anesthésique choisi est désirable.
- 3) Par extension, tous les cas où l'anesthésie générale doit être réduite au minimum, ou pratiquée au moyen d'anesthésiques légers.
- 4) Certains actes chirurgicaux où une diminution de l'amplitude respiratoire est souhaitable : toute la chirurgie endo-thoracique rentre dans cette catégorie.
- 5) La pratique de l'intubation endo-trachéale dont j'ai parlé tout à l'heure.
- 6) La chirurgie ano-rectale, chaque fois qu'une dilatation anale est nécessaire. Cette manœuvre très douloureuse provoque dans un grand nombre de cas un réflexe glottique particulièrement dangereux ; on l'évite sûrement après injection curarisante préalable. A ce propos, j'ai eu l'occasion d'endormir un homme de 110 kilogrammes qui était opéré de fistule anale et pour lequel j'avais choisi un mélange de cyclopropane et protoxyde d'azote en raison d'une bronchite chronique qui contre-indiquait l'usage des liquides anesthésiques volatils. Bien que le mélange gazeux fut peu riche en cyclopropane et que l'anesthésie obtenue fut peu profonde, la dilatation anale ne provoqua pas la moindre réaction, grâce à l'injection curarisante qui avait été pratiquée 2 à 3 minutes auparavant.

En ce qui concerne les contre-indications, je ne pense pas qu'on doive parler de contre-indications absolues. Cependant, il faut se montrer très prudent :

- chez les sujets âgés ou fatigués ;
- chez les asthmatiques et les emphysémateux qui supportent mal une dépression respiratoire ou circulatoire même minime ;
- chez les cardiaques, enfin, en raison de la dépression centrale ou périphérique que l'on observe quelquefois et des accidents thrombotiques ou coronariens qui ont été signalés par ailleurs.

En terminant, je voudrais dire quelques mots d'un autre mode d'administration du *Relaxar*, l'administration par voie rectale. On peut l'utiliser de deux façons : soit en suppositoires, soit mélangé à un lavement anesthésique de *Rectanol*.

La préparation *Rectanol-Relaxar* comprend 0,20 centigrammes de curarisant par cc. de *Rectanol* ou, si l'on veut, 1 gramme de curarisant, dose contenue dans les ampoules injectables, pour 5 cc. ou 5 grammes de *Rectanol*, c'est-à-dire la dose nécessaire pour un sujet de 50 à 60 kilogrammes. Je n'ai encore qu'un très petit nombre d'observations concernant cette application du *Relaxar* et je m'en voudrais d'apporter ici des conclusions qui reposeraient sur une expérimentation insuffisante. J'ai toutefois l'impression que c'est là une combinaison très heureuse permettant de réduire soit l'anesthésique complémentaire, soit la dose de *Rectanol* accusé quelquefois de donner des réveils trop tardifs, ou encore de modifier la nature du complément par inhalation.

Je me suis servi, par contre, des suppositoires dans un grand nombre de cas. Ils contiennent 1 gr. 50 de produit actif et sont capables de procurer une action curarisante très satisfaisante. Néanmoins, cette action est beaucoup plus inconstante que celle du produit injectable ; elle est aussi moins brutale parce que la diffusion dans l'organisme est bien plus lente, et de ce fait plus difficile à mettre en évidence. Il est certain que l'administration successive d'un ou de plusieurs pré narcotiques, d'un barbiturique intraveineux de départ, et d'un ou plusieurs anesthésiques généraux par inhalation, rend souvent difficile l'appréciation des effets curarisants produits par les suppositoires, surtout si l'on ajoute que le comportement des malades vis-à-vis de l'anesthésie est essentiellement variable d'un sujet à l'autre.

Ces considérations mises à part, j'ai noté avec les suppositoires :

- Une action tout à fait remarquable dans un tiers des cas ;
- Une action imparfaite dans un autre tiers ;
- Une action nulle ou impossible à mettre en évidence dans le dernier tiers.

La proportion des cas favorables est évidemment bien moindre qu'avec le produit injectable. Néanmoins, la forme suppositoire me semble devoir être retenue parce qu'elle peut constituer dans certains cas un mode d'utilisation pratique et sans danger, même entre des mains inexpertes. Mais la diffusion du produit

étant beaucoup plus lente, il est indispensable d'administrer le suppositoire un certain temps avant l'opération, environ 15 à 20 minutes avant le début de l'anesthésie.

D'autre part, en raison même de cette lenteur d'absorption, qui prolonge du même coup la durée d'action du produit, les suppositoires peuvent être utilisés dans les interventions de longue durée en complément du produit injectable, à partir du moment où celui-ci n'agit plus.

En résumé, quel que soit son mode d'utilisation, le *Kelaxar* me paraît être un produit extrêmement intéressant, capable d'améliorer les anesthésies difficiles, de réaliser un silence opératoire excellent sous narcose légère, de réduire dans une large mesure les doses de l'anesthésique utilisé et de permettre un meilleur choix de celui-ci sans être constamment arrêté par l'insuffisance de certains d'entre eux, notamment les anesthésiques gazeux ou intraveineux.

Parlant de la *Myanésin*, les auteurs anglais ont écrit que l'introduction de ce curarisant en anesthésie pourrait bien être considéré comme le plus grand progrès dans ce domaine depuis la découverte du *Pentothal*. Je pense pour ma part qu'il est appelé à rendre les plus grands services puisqu'il permet tout à la fois d'améliorer la qualité de la narcose et de réduire au maximum l'intoxication anesthésique.

M. Basset : M. BOUREAU nous a parlé d'un nouveau curarisant et de son emploi dans diverses applications chirurgicales.

Il n'a pas parlé de la chirurgie des membres.

Si le *Relaxar* permettait de faire disparaître complètement la contracture musculaire au cours de la réduction orthopédique ou chirurgicale des fractures et des luxations, ce serait là un grand bénéfice pour le blessé et pour le chirurgien.

M. Amiot : Le corps dont nous parle M. BOUREAU appartient à une série chimique qui a été étudiée dès 1921 et dont M. FOURNEAU signale les propriétés dans son livre classique : « Préparation des médicaments organiques », page 34. L'auteur s'exprime textuellement ainsi : « Parmi les dérivés du phénol en dehors de l'acide salicylique il n'y a que l'éther glycérolique qui ait été employé comme antipyrétique analgésique sous le nom d'*antodyne* ; il a pour formule :



« c'est un antipyrétique surtout analgésique et hypnotique, soluble dans l'eau et à peu près dépourvu d'action toxique. »

Il faut ajouter que les corps de cette série sont anesthésiques locaux et plus ou moins curarisants.

Personnellement, j'ai utilisé le dérivé méthylé du corps précédemment cité et cela à mon entière satisfaction. L'action de ces curarisants est associable à celle des autres anesthésiques.

M. André Bloch : Je voudrais porter la question sur le terrain de la laryngologie. M. BOUREAU nous a parlé de la possibilité de pratiquer l'intubation endotrachéale après injection de Relaxar. Des travaux anglo-saxons ont mentionné l'intérêt du curare dans la laryngoscopie et l'œsophagoscopie, notamment chez les malades atteints de cardiospasme qu'il est si difficile de traiter. Jusqu'à présent j'ai reculé devant l'utilisation de cette technique parce que la lecture de ces documents m'a également révélé que le curare n'est pas exempt de dangers. Si nous disposons d'un produit plus maniable, il est certain que la chose serait d'un grand intérêt en laryngologie, en particulier pour les bronchoscopies ou œsophagoscopies pratiquées sans anesthésie générale.

M. P. Moulonquet : M. BOUREAU nous a affirmé que le Relaxar agissait sur les propriétés motrices de la moelle, tandis que le curare agit sur la plaque motrice. Cette dernière affirmation n'est plus tout à fait admise, me semble-t-il ; mais ce n'est pas ce qui nous importe en ce moment. Y a-t-il des preuves que le Relaxar agit sur les propriétés motrices de la moelle ? M. AMIOT, dans sa très compétente intervention, nous a démontré les actions multiples très polymorphes du Relaxar : anesthésique local, antiseptique, narcotique, etc... Est-ce là le fait d'un produit vraiment spécifique ? Je ne le pense pas et, loin d'être convaincu par la présente communication, je demande instamment que des travaux physiologiques rigoureux nous renseignent sur ce nouveau produit, avant que nous l'employions de façon courante en anesthésie chirurgicale.

M. Boureau : Je répondrai d'abord à M. BASSET qu'il ne m'a pas été donné jusqu'à présent d'utiliser le Relaxar dans la chirurgie des membres et plus particulièrement pour des réductions de fractures ou de luxations. Ce curarisant ne paraissant pas *a priori* avoir une action élective sur certains groupes musculaires, il y a tout lieu de penser qu'il procure également le relâchement des muscles des membres et par conséquent la disparition des contractures. Je n'en prendrai pour preuve que l'état de relâchement des malades soumis à l'électro-choc après curarisation préalable au moyen du Relaxar ; si la dose est convenable ils ont des contractures uniquement céphaliques, les membres restant complètement inertes pendant toute la durée de la crise.

A M. BLOCH je redirai combien l'intubation endotrachéale est facilitée par l'injection préalable de Relaxar. Mais il s'agit de malades endormis au moyen d'un anesthésique général, et je ne crois pas que l'injection curarisante seule permette de

faire sans anesthésie une bronchoscopie ou une œsophagoscopie. Par contre, elle faciliterait certainement beaucoup ces explorations en levant les spasmes ou en les prévenant, à condition toutefois qu'une anesthésie locale minima ait été préalablement pratiquée.

Enfin, je répondrai à M. MOULONGUET qu'il existe effectivement des preuves de l'action du Relaxar sur les propriétés motrices de la moelle. Ces preuves sont contenues dans la publication de BERGER et BRADLEY (*Brit. J. Pharmacology*, 1946) où il est parlé notamment de l'action anticonvulsivante extrêmement puissante de l' α - γ dihydroxy- γ (2-méthylphenoxy) propane dans les convulsions dues à la strychnine. Ce sont là des conclusions énoncées à la suite de travaux physiologiques particulièrement sérieux, qui répondent par conséquent pleinement au vœu exprimé par M. MOULONGUET. Comme, par ailleurs, l'action excitante médullaire de la strychnine n'est plus à démontrer, il semble bien prouvé que le Relaxar exerce une action dépressive sur l'excitabilité réflexe de la moelle épinière.

M. Robert Monod : Messieurs, le nombre et la diversité des interventions qui ont suivi la communication de M. BOUREAU prouve combien la question des curares et des curarisants est importante. Elle déborde d'ailleurs le cadre de l'anesthésie pure et mériterait par conséquent de retenir notre attention pendant plusieurs séances. Je propose de mettre cette question à l'ordre du jour.

M. Aug. Tournay : Je voudrais simplement m'associer à la proposition de notre président de consacrer une étude approfondie à la question des curares et des curarisants. Car, outre leur rôle d'adjuvants dans l'anesthésie, ces agents pharmacodynamiques pourraient contribuer à des fins d'analgésie, comme cela a été tenté à la période douloureuse de la poliomyélite. D'où l'intérêt de cette question pour notre Société.

SYNDICAT DES MÉDECINS ANESTHÉSISTES FRANÇAIS

Séance du 26 février 1947

Présidence de M. J. BOUREAU, *Président*

La séance est ouverte à 15 heures, 1, Avenue de Villars.

S'étaient excusés : M^{lle} ANGLÈS, MM. LAVOINE et MONTUSÈS.

Nouvelles bouteilles de cyclopropane

M. BOUREAU présente aux Membres du Syndicat M. RIVAT LAHOUSSE, représentant les *Usines de Melle*, invité par le Bureau à venir exposer la question des robinets et bouteilles de Cyclopropane qui préoccupe vivement les médecins-anesthésistes. Ceux-ci se plaignent de la coaptation défectueuse des bouteilles sur les robinets et de la mauvaise étanchéité de ceux-ci. M. RIVAT LAHOUSSE répond que les Usines de Melle ont en projet deux nouveaux types de bouteilles à valves individuelles (type valve de *Clarke*) dont l'étanchéité serait très supérieure à celle des robinets actuels. Le système de valve individuelle supprime par ailleurs toute possibilité de fuite à l'union de la valve et de la bouteille.

Les anesthésistes se réjouissent de cette perspective, mais déplorent le calibre important de ces nouvelles bouteilles qui seront plus difficiles à transporter et resteront inutilisables pour les anesthésistes qui n'emploient pas le Cyclopropane de façon courante.

Appareils d'anesthésie provenant des surplus américains

Le Bureau du Syndicat fait part d'une démarche entreprise au Ministère de la *Santé Publique* au sujet de l'attribution des appareils d'anesthésie provenant des surplus américains. Pour éviter que ces appareils, dont le nombre est extrê-

mement restreint, ne soient attribués à des incompetents, il a demandé que la répartition du contingent destiné aux personnes privées soit faite par le Syndicat. Le Ministère a donné son accord.

Lettre du syndicat à M. le Ministre de la Santé Publique

En terminant, M. BOUREAU donne lecture d'une lettre adressée par le Bureau à M. le Ministre de la Santé publique, lui demandant de discriminer les actes d'anesthésie réservés aux médecins et ceux permis à des auxiliaires.

Séance du 30 avril 1947

Présidence de M. J. BOUREAU, Président

La séance est ouverte à 15 heures, 1, Avenue de Villars.

Correspondance

Elle comprend des lettres de candidature de MM. SIBAUD et CARA (de Paris) ; MM. VERHAEGHE et CACAN (de Lille) ; M. CHARIES (du Mans) ; M^{lle} DANJOU (de Caen) ; M. GUIZOL (de Nice).

Ces candidatures sont immédiatement examinées. Par le vote qui suit tous les candidats sont élus à l'unanimité des votants.

Oxygène et chaux sodée

M. BOUREAU donne lecture de deux lettres adressées par le Bureau du Syndicat :

— L'une à la Société *L'Air liquide* en vue d'obtenir que les livraisons d'oxygène ne soient plus subordonnées aux livraisons de protoxyde d'azote comme c'est le cas actuellement, les besoins en oxygène débordant très largement le cadre de la narcose au protoxyde d'azote et intéressant notamment l'anesthésie à l'éther-oxygène suivant la méthode ouverte ou fermée et la narcose au cyclopropane, sans parler de l'oxygénothérapie pré-, per- et post-opératoire.

— L'autre à la Société *Rhône-Poulenc* demandant pour les anesthésistes une chaux sodée de qualité supérieure, le produit actuellement délivré ayant un pouvoir absorbant très réduit en qualité et en durée.

Le projet de création d'un corps d'anesthésistes des hôpitaux

M^{lle} DELAHAYE expose les démarches faites par le Bureau à ce sujet.

Des lettres ont été adressées à M. LÉVÊQUE, Directeur général de l'Assistance publique, à M. le Ministre du Travail, à M. AUJALEU, Président de la Commission permanente de la Nomenclature, à M. BASSET, Président du Syndicat des Chirurgiens des Hôpitaux, dans le but :

— d'informer les organismes qu'ils dirigent ou président de l'existence du Syndicat des médecins-anesthésistes ;

— d'exprimer le souhait que ses représentants soient entendus par les personnalités chargées de mener à bien l'organisation de la Spécialité.

Lecture est ensuite donnée du projet de création d'un Corps d'anesthésistes dans les Hôpitaux de l'Assistance publique.

Suit la discussion du projet.

La section « biologie-transfusion-anesthésie » du Syndicat des Médecins de la Seine

M. SIMON fait le compte rendu de la première réunion de la section « Biologie-Transfusion-Anesthésie » du Syndicat des Médecins de la Seine, qui a eu lieu le 18 avril et à l'issue de laquelle il a été élu Vice-Président dans la branche Anesthésie.

Séance du 9 juillet 1947

Présidence de M. J. BOUREAU, Président

La séance est ouverte à 15 heures, 1, Avenue de Villars.

M. BOUREAU souhaite la bienvenue à MM. VERHAEGHE (de Lille) et CHARLES (du Mans), élus à la séance du 30 avril.

Correspondance

La correspondance comprend :

— Des lettres d'excuse de MM. DOUTREBENTE et MAROGER qui ne peuvent assister à la séance.

— Une réponse de la Société *Rhône-Poulenc* à la demande formulée par le Syndicat en vue d'obtenir une chaux sodée de qualité supérieure. La Société R. P. serait disposée à mettre au point, en accord avec les anesthésistes, un produit spécialement étudié pour eux et les invite à venir en discuter avec ses services compétents.

— Une réponse de la Société *l'Air liquide* à la demande du Syndicat concernant les livraisons d'oxygène. *L'Air liquide* est disposé à modifier son organisation actuelle pour satisfaire aux besoins croissants de l'anesthésie et de la réanimation en oxygène ; la Société invite les Médecins-Anesthésistes à lui fournir les données essentielles du problème.

Discussion de clinique anesthésique

A la demande de plusieurs membres, il a été décidé d'inscrire au programme de chaque séance la discussion d'un sujet d'anesthésie « pratique ». Le but de ces discussions est la mise au point de détails purement techniques et le perfectionnement des actes exécutés chaque jour par les praticiens de l'anesthésie. Il demeure entendu que les communications scientifiques d'ordre plus général continueront d'être reportées sur les séances de travail de la Société d'Anesthésie et d'Analgsie.

La question proposée à la séance de ce jour est « La poussée abdominale ». Elle est présentée par M. BOUREAU et discutée par M^{lle} DELAHAYE, MM. AMIOT, KERN, MONTUSÈS et MAROTTE.

EXPOSÉ DE L'ACTIVITÉ DU BUREAU, concernant le projet de création d'un cadre d'Anesthésistes des Hôpitaux.

— Sur l'invitation du Directeur général, M. BOUREAU et M^{lle} DELAHAYE ont assisté le 23 mai à l'Assistance publique à une Commission chargée d'examiner le projet. Ils ont exposé le point de vue des Médecins-Anesthésistes et suggéré quelques modifications de détail.

— Le 28 mai, ils ont eu une entrevue à la Direction générale de la Sécurité Sociale avec le Docteur HILAIRE, sur la façon dont pourrait être envisagée la rémunération des Médecins-Anesthésistes dans l'organisation future de la Spécialité. Celui-ci leur a demandé de bien vouloir lui faire parvenir une note détaillée

concernant l'ensemble de la question. Ce travail, rédigé par M^{lle} DELAHAYE, lui a été transmis ainsi qu'à :

M. LAROQUE, Directeur général de la Sécurité Sociale.

M. AUJALEU, Président de la Commission permanente de la Nomenclature.

M. LÉVÊQUE, Directeur général de l'Assistance publique.

M. MONOD, Président de la Société d'Anesthésie et d'Analgésie.

M. MOULONGUET, Président de la Commission de l'Anesthésie au Syndicat des Chirurgiens des Hôpitaux.

— Enfin, le 8 juillet a eu lieu sur l'ensemble de ces questions un échange de vues, entre le Bureau de la Société d'Anesthésie et d'Analgésie et le Bureau du Syndicat des Médecins-Anesthésistes.

ANALYSES

L'anesthésie par gaz chez les animaux domestiques.

par Logiudice (C. N.) et Aranes (G. M.). — *Revista Argentina de Anestesia y Analgesia*, 9, n^{os} 2-3, p. 81 à 95, 1947.

A l'exemple des méthodes utilisées chez l'homme, les auteurs ont essayé, pour les diverses espèces animales, l'administration de corps gazeux : cyclopropane, éthylène, protoxyde d'azote...

Après mention de la nécessité actuelle de narcoses efficaces et sûres, en chirurgie vétérinaire, est indiquée la constatation classique relative aux irrégularités d'action, de sujet à sujet, des différentes substances anesthésiques.

Est ajoutée la notion, si importante, de l'inutile et même nuisible prolongation du sommeil qui réclame des narcotiques à action rapide et de durée limitée. Le chloroforme, l'éther, sont rejetés par L. et A. qui leur préférèrent le cyclopropane, seul ou associé à l'éther, à l'éthylène, au protoxyde d'azote.

Le matériel d'administration des mélanges gazeux, imaginé par les auteurs, comprend un filtre d'ARANES pouvant se mettre en communication avec le ballon à air expiré, avec les cavités nasales et avec la chaux sodée. Ce matériel roulant est mis en connexion avec un deuxième appareil comportant sur potence également roulant les réservoirs à cyclopropane et à oxygène (l'appareil employé est celui de CONNELL).

Une préhynose est recommandée, à base d'atropo-morphine ou de chloral, ce dernier en injection intrapéritonéale.

Les résultats obtenus ont été entièrement favorables et une statistique est donnée, résumant les interventions pratiquées sous les narcoses préconisées chez divers animaux.

N. MARCENAC.

Un nouvel analgésique : l'AN-148 : note préliminaire.

par Gentling (Allen A.) et Lundy (John S.). — *Proc. Staff Meet., Mayo Clin.*, 22, n° 13 ; 249-251, 25 juin 1947.

Un nouvel analgésique : 1-diméthylamino-3, 3-diphényl-2-méthyl-4-hexanone ou AN-148 (1) a été utilisé du 24 décembre 1946 au 15 avril 1947, chez 106 malades atteints d'affections variées, comme succédané de la morphine.

Sauf dans quatre cas, les résultats ont été excellents.

On a eu recours aux voies buccale, intraveineuse ou intramusculaire, sans aucune réaction locale.

L'AN-148 a été employé notamment comme pré-anesthésique, à la dose moyenne de 5 milligrammes par voie veineuse, donnant le même résultat que 15 milligrammes de morphine par la même voie.

Dans certains cas il a permis de terminer sans douleur une opération de trop longue durée pratiquée sous rachi-anesthésie.

Pas d'action déprimante sur le centre respiratoire ; pas de nausées ni de vomissements ; pas d'accoutumance, enfin il est bien supporté par les sujets sensibles à la morphine.

Chez des malades présentant des douleurs sans rapport avec des opérations, il se substitue favorablement aux autres drogues et, fait intéressant, quand on supprime un alcaloïde de l'opium, les malaises du sevrage ne durent que quarante-huit heures.

G. JACQUOT.

Contribution à l'étude des activités de surface des solutions aqueuses de certains sels de para-aminobenzoyldiéthylaminoéthanol.

par Pierre Vertadier. — *Thèse Doct. Pharm. Univ. 1943.* — *L'Union édit. Poitiers*, 174 p.

Les mesures de tension superficielle montrent que les sels de para-aminobenzoyldiéthylaminoéthanol, possédant un noyau benzénique dans la molécule de leur acide, sont particulièrement tensio-actifs. L'isobutyrate conserve une certaine tensio-activité, qui n'existe plus qu'aux très fortes concentrations pour les gluconate et citrate et qui disparaît entièrement pour le chlorhydrate. La première théorie de TRAUBE sur le rôle de la tension superficielle dans le mécanisme de la narcose n'est donc confirmée qu'en partie.

Les mesures de tension interfaciale (eau-huile d'olive) ont été plus instructives. Tous les sels sont actifs à l'interface, même à très faibles concentrations, et

(1) Abbott Laboratories, North Chicago, Illinois.

les rapports qui peuvent être établis entre les abaissements de tension à l'interface, sont très voisins de ceux existant entre les activités anesthésiques. La deuxième théorie de TRAUBE, qui substitue les tensions interfaciales aux tensions superficielles comme agent déterminant de la narcose est donc confirmée.

Sels étudiés : phénylbutyrate, phénylpropionate, phénylacétate, benzoate, isobutyrate, chlorhydrate, gluconate et citrate, dans l'ordre de leurs activités physiologiques décroissantes.

Ce travail extrêmement consciencieux, effectué sous la direction de J. RÉGNIER, n'a malheureusement pas la présentation typographique qu'il méritait.

A. QUEVAUVILLER.

L'anesthésie péridurale après plus de quinze ans d'expérience.

par G. Psacharopulo (Turin). — *Presse Médicale*, 56, n° 22, 271-272, 10 avril 1948.

L'anesthésie péridurale préconisée par DOGLIOTTI, s'est considérablement répandue depuis 15 ans, en Italie et dans divers pays, alors que dans d'autres et particulièrement en France, on semble redouter ses dangers.

L'expérience de DOGLIOTTI repose sur plusieurs milliers de cas et spécialement 524 anesthésies entre C⁷ et D² pour opérations pour tuberculose pulmonaire (prof. BIANCALANA). Dans plus de 90 % des cas le résultat a été parfait bien que l'anesthésie ait souvent été confiée à des élèves.

Le pourcentage des incidents est inférieur à celui de la rachi. Les insuccès et les incidents graves signalés par quelques auteurs seraient dus à des fautes évitables.

La technique est décrite par P. qui conseille de suivre soigneusement les règles suivantes :

Enfoncer l'aiguille très lentement avec une inclinaison variable suivant le siège de la ponction.

Fractionner l'injection du liquide anesthésique en petites doses successives : il faut dix minutes pour injecter les 30 à 40 cc. de solution anesthésique (60 à 80 centigrammes de novocaïne stérile dissous extemporanément dans 30 à 40 cc. de sérum physiologique, auxquels on ajoute 1 cc. d'adrénaline au millième).

S'assurer d'abord par aspiration qu'on n'a pas perforé la dure-mère et après injection de 7 à 10 cc. de solution anesthésique (novocaïne à 2 %) on ne doit pas observer d'anesthésie des membres inférieurs ce qui indiquerait que, par erreur, on a pratiqué une anesthésie sous-arachnoïdienne. Dans ce cas il suffira de cesser d'injecter et comme la dose employée à ce moment n'est pas supérieure à celle utilisée pour une rachi normale, on évitera un accident.

G. JACQUOT.

Un cas rare d'accident au cours de l'intubation.

par J. Barnard. — *Anaesthesia*, 3, n° 3, 126, juillet 1948.

B. introduit un tube trachéal, par voie nasale. Au niveau du nasopharynx il rencontre une faible résistance facilement surmontée et le tube chemine ensuite librement vers le larynx. En cet endroit, la sensation devient tout à fait anormale. Il laisse le tube en place, approfondit l'anesthésie et sous contrôle laryngoscopique il s'aperçoit alors que le tube est recouvert par la muqueuse postérieure du pharynx.

Il comprend que la sonde a pénétré sous la muqueuse au niveau du nasopharynx. Elle est retirée et passée cette fois par la bouche. Il existait semble-t-il un biseau un peu plus tranchant que normalement.

Pour éviter une infection possible, on administre prophylactiquement de la pénicilline. La convalescence évolue sans incident.

B. est étonné de la facilité avec laquelle la muqueuse a été perforée et de l'absence totale de résistance pendant le cheminement vers le crico-larynx. Seule une sensation pâteuse anormale à ce niveau a pu attirer l'attention.

G. JACQUOT.

Un cas de mort pendant l'anesthésie.

par G. M. Aranes. — *Revista Argentina de Anestesia y Analgesia*, 9, nos 2-3, p. 112-116, 1947.

Thoracotomie exploratrice pour cancer de l'œsophage chez un homme de 48 ans ; état général satisfaisant ; rien de spécial à l'examen des différents organes.

Une heure avant l'anesthésie : morphine, 1 cg. ; atropine, un demi-milligramme.

Induction au cyclopropane ; après dix minutes, intubation trachéale très facile ; tout est normal ; anesthésie au premier plan. Trois minutes après l'intubation, on met rapidement le malade en décubitus latéral droit.

Immédiatement la respiration s'altère et après trois ou quatre mouvements sans amplitude, l'arrêt respiratoire se produit. Pâleur de la peau ; respiration artificielle avec oxygène. Le chirurgien espérant que tout s'arrangera commence l'opération. Les veines sont exsangues ; contractions fibrillaires du cœur. La pupille est en myosis.

Injection intracardiaque d'adrénaline, sans réponse.

Étant donné les circonstances anormales de cet accident mortel, A. n'accepte pas la responsabilité de l'anesthésie. Et de fait, l'autopsie démontre qu'il s'agissait d'une hémorragie foudroyante par perforation de l'aorte dans l'œsophage.

Au cours de la discussion ayant suivi la présentation de ce cas, DELORME cite

la classification en sept groupes des causes de mort pendant l'opération, adoptée par WATERS et GILLESPIE :

- 1^o Mort due à l'opération.
- 2^o Mort due à l'état du malade.
- 3^o Mort due à l'état du malade et à l'opération.
- 4^o Mort due à l'anesthésie.
- 5^o Mort due à l'anesthésie et à l'opération.
- 6^o Mort due à l'anesthésie et à l'état du malade.
- 7^o Mort due à l'anesthésie, à l'état du malade et à l'opération.

Il classe le cas d'A. dans le groupe 2, puis il cite trois observations personnelles :

Une femme de 22 ans, en mauvais état général (Mx 8) est opérée d'urgence pour grossesse tubaire. Salpingectomie. Le chirurgien profite de la laparotomie pour faire une appendicectomie laborieuse demandant trente minutes de travail. La malade meurt au moment de la fermeture de la paroi. Ce cas appartient au groupe 3 de W. et G.

Les deux autres cas concernent des interventions pour tumeurs thoraciques très étendues ayant entraîné une hémorragie incoercible et rentrent dans le 1^{er} groupe : mort due à l'opération.

G. JACQUOT.

Respiration artificielle et syncope adrénalino-chloroformique.

par I. Bertrand, Th. Gayet-Hallion et D. Quivy. — *Compt. rend. Soc. Biol.*, **139**, 887, 1945.

DAUTREBANDE et CHARLIER (*Arch. int. Pharmacodyn.*, **66**, 247, 1941) n'ont pu déclencher de syncope adrénalino-chloroformique chez le Chien lorsqu'ils permettent une libre distension des cavités cardiaques, par l'introduction du cœur dans un cardiomètre ou par la section de l'enveloppe péricardique. Les auteurs tout en retrouvant ces faits expérimentaux, n'admettent pas la conception mécanique de DAUTREBANDE et attribuent à la respiration artificielle un rôle essentiel.

A. QUEVAUVILLER.

Le Pentothal en gynécologie.

par Wernicke (German R.). — *Revista Argentina de Anestesia y Analgesia*, **9**, n^{os} 2-3, p. 102-105, 1947.

On pourrait chicaner l'auteur sur le titre de son article puisque sur 359 opérations, 172, soit la moitié, représentent des appendicectomies.

L'ensemble de cette statistique comporte deux cas de mort :

1^o Une femme de 67 ans, sans rien de particulier sauf de l'artériosclérose (Mx 16, Mn 9 1/2) et 3.600.000 globules rouges avec 60 % d'hémoglobine, après une transfusion de 250 cc. de sang total, subit une opération de Wertheim pour cancer du col utérin.

Morphine 1 centigramme, atropine 1 milligramme et caféine 25 centigrammes.

On injecte 3 milligrammes de percaïne (sol. de Quarella) entre L² et L³ puis on commence l'anesthésie au Pentothal. La tension ne se modifie pas au début, mais à la 40^e minute elle s'effondre brusquement, le pouls n'est plus perceptible, la respiration devient superficielle, les pupilles se dilatent. A ce moment on avait donné au total 1 gramme de Pentothal.

Par l'aiguille encore en place on injecte : plasma, 250 cc. ; sang total, 400 cc., coramine, digalène et éphétonine. La malade meurt une heure après la dernière injection de Pentothal.

W. pense qu'il s'agit ici d'une erreur d'indication, chez une malade de 67 ans.

2^o Femme de 57 ans : Mx 14 1/2, Mn 9 1/2 ; amputation du sein pour cancer.

Morphine, 1 centigramme ; atropine, 1 milligramme. Pendant l'opération : 400 cc. de plasma et 500 cc. de sang total. Opération sans incident, durée 1 h. 25 ; dose totale de Pentothal : 1 gramme.

Trois heures après la fin de l'intervention : collapsus, pouls incomptable, cyanose marquée, respiration stertoreuse, pupilles dilatées.

On réintervient pour une hémorragie en nappe, ligature de quelques vaisseaux, tamponnement de l'aisselle à la gaze iodoformée, pansement compressif.

On fait une nouvelle transfusion de 500 cc. de sang total, des analeptiques. Mort 1 h. 1/2 plus tard.

W. est d'avis qu'en raison de la déficience physique de cette malade, une anesthésie plus maniable aurait été préférable. La perte de sang, évaluée à 500 cc. a également joué un rôle important.

La conclusion de cet article est que le Pentothal, idéal pour les petites interventions, y compris les appendicectomies, est d'un usage restreint en gynécologie.

G. JACQUOT.

Influence du sexe des donneurs et des récepteurs sur la fréquence et la gravité des incidents survenant au cours des transfusions sanguines.

par A. Hustin et R. Remy. — *Presse médicale*, 728, 2 novembre 1946.

Influence du sexe des donneurs et des récepteurs sur les réactions de la transfusion sanguine.

par Charles D. Anderson et Thomas H. Seldon. — *Proc. Staff. Meet., Mayo Clin.*, 23, n° 6, 149-152, 17 mars 1948.

Pour H. et R. le sexe des donneurs et des récepteurs joue un rôle important dans l'incidence des réactions au cours des transfusions. Leur travail est basé sur 80 réactions survenues au cours de 864 transfusions, soit plus de 9 %.

La fréquence de ces réactions quand le sang d'un donneur mâle est administré à un récepteur mâle a été de 5,3 %, alors que pour un donneur femelle et un récepteur du même sexe, la proportion monte à 17,3 %.

Si le donneur est mâle, le récepteur étant femelle : 9,1 % et pour donneur femelle à récepteur mâle : 6,3 %.

H. et R. suggèrent l'utilisation de donneurs mâles ce qui diminuerait notablement le nombre des incidents, mais surtout, ils conseillent de croiser les sexes, ce qui serait plus facile.

A. et S. ont voulu contrôler les assertions précédentes en se basant sur 2.720 transfusions faites à la Mayo Clinic, pendant le premier semestre de 1947, ayant donné 5,1 % de réactions.

Ils confirment que le taux des incidents est plus élevé lorsque le donneur est femelle, mais la différence est beaucoup moins forte que dans la statistique de H. et R.

Le sexe, aussi bien du donneur que du récepteur, ne paraît pas avoir d'importance pratique bien que la probabilité d'une réaction soit plus grande quand le donneur est femelle, quel que soit d'ailleurs le sexe du récepteur.

G. JACQUOT.

La solubilité de diverses préparations de curare dans la solution à 2,5 p. 100 de Pentothal sodique.

par Collados Storni (M. P.). — *La Prensa Medica Argentina*, 34, n° 3, 145, 1947.

Il existe une incompatibilité physique entre le Pentothal et le curare qui nécessite l'injection séparée des deux produits.

Quelle est la proportion de curare qu'on peut dissoudre, sans donner lieu à un précipité, dans une quantité donnée de solution de Pentothal ?

A 10 cc. de solution de Pentothal à 2,5 p. 100 on peut, sans précipitation, ajouter : 0,8 cc. d'Intocostrin, 0,6 cc. d'extrait de curare (LILLY), 2,4 cc. de 21 A (ABBOTT) et 3 cc. de *d*-tubocurarine, ce qui fait respectivement et exprimé en *d*-tubocurarine : 0,22, 0,17, 0,58 et 0,69 milligrammes.

Les solutions de curare-Pentothal se maintiennent stables pendant une semaine, mais au bout de quarante-huit heures leur stérilité n'est plus certaine.

G. JACQUOT.

Un cas de tétanos traité par le chlorure de t-tubocurarine.

Medical Memoranda. — *British Medical Journal*, 11 déc. 1948, p. 1022.

Un garçon de 16 ans, pesant 50 kilos, en jouant au foot-ball se fait en diverses occasions des blessures cutanées, à la suite desquelles il présente depuis 36 heures un tétanos sévère dont les circonstances ne permettent pas de déterminer exactement la durée de l'incubation.

L'état général est bon : température 36°2 ; pouls 90 ; respiration 24.

On lui fera 240.000 unités de sérum antitétanique par voies veineuse et musculaire et le lendemain de son admission on excise la blessure cutanée la plus récente.

Pendant les 9 premiers jours on le maintient plus ou moins continuellement sous l'influence de brométhol (tribrométhanol) et de paralaldéhyde administrés par voie rectale toutes les 6 heures environ, suivant le degré de somnolence.

a) *Brométhol* : pendant les 3 premiers jours ; dose initiale 5 grammes, puis doses d'entretien de 2 à 3 grammes.

b) Ensuite, pendant 6 jours : *paralaldéhyde* en solution à 10 %, doses de 8 à 15 grammes.

c) Pour lutter contre les spasmes musculaires, on utilisa à partir du 3^e jour la *d*-tubocurarine par voie veineuse. Avec une dose de 8 milligrammes le facies était décontracté ainsi que les muscles lombaires et abdominaux, le trismus fortement diminué. Immédiatement on redonna 6 milligrammes sous-cutanés. Dans la suite, suivant le retour des spasmes on redonna des doses variant entre 7 et 12 milligrammes.

Dans l'ensemble, en 6 jours le malade reçut 21 grammes de brométhol, 200 grammes de paralaldéhyde et 252 milligrammes de curare.

Le 9^e jour, le malade est guéri et on cesse le traitement.

G. JACQUOT.

QUESTIONS POSÉES

A l'examen théorique du cours d'Anesthésiologie 1948-49

Pr P. MOULONGUET

- 1° Régulation chimique de l'automatisme respiratoire.
- 2° Énumérer les accidents et les incidents de l'intubation intratrachéale.
- 3° Conditions physiologiques de la cyanose au cours des anesthésies générales (sans étiologie et sans traitement).
- 4° Indications et posologie de la *d*-tubocurarine en chirurgie.
- 5° Principaux retentissements humoraux dans les occlusions de l'intestin grêle. Quels sont les moyens de lutter contre ces troubles ?
- 6° Femme de 65 ans, grasse. Calcul du cholédoque. Ictère. Urée : 0,20. Galactose = 2 g., 4 g., 1 g.
Rapport cholestérol estérifié cholestérol total = 0,50.
Taux de prothrombine : 30 %.
Choix de l'anesthésie. Soins pré, per et post-opératoires ?

Assistants d'anesthésiologie des hôpitaux civils de Paris

Ont été nommés :

1° *Concours de novembre 1947.*

M^{lle} DELAHAYE, MM. AMIOT, BOUREAU, CARA, MAROGER, DOUTREBENTE, BAY, KERN, M^{lle} LABATT de LAMBERT, MM. SIBAUD, LAVOINE, M^{lle} ANGLÈS, M^{me} du BOUCHET, M. DURANTEAU, M^{me} LANDE.

2° *Concours de février 1949.*

MM. FAURE, THULLIER, ALLUAUME, M^{me} MEARY, M^{lle} CHATEAUREYNAUD, M. FLAISLER, M^{me} WAPLER, M^{me} BOUCHAUD-TOURNIER, MM. GUÉRY, CAILLOL, HUGUENARD, M^{me} MANDEL-BABICKA, M. LASSNER, M^{me} BESINS, M. MAROTTE.

TABLE DES MATIÈRES

TOME VI — 1947-49

- 2, 3-dihydroxy- γ (2-méthyl-phénoxy) propane**, voir : Myanesin ou Relaxar.
- Accoutumance à la morphine** ; FICHTENBERGER, p. 244.
- Acétophénone**, action sur l'épilepsie électrique du lapin ; QUEVAUVILLER, p. 243.
toxicité et pouvoir hypnotique, QUEVAUVILLER, p. 243.
- Acétylcholine**, effet cardiaque inotrope négatif, empêchement par la novocaïne ; HAZARD, CORTEGGIANI et CHEYMOL, p. 125.
- Acides barbituriques**, voir : barbituriques.
- Acide 1-méthyl-1-phényl-pipéridine-carbonique**, voir : Dolosal.
- Acides thiazol-carboniques** (esters basiques) ; CHANCE, DIRNHUBER et ROBINSON, p. 242.
- Acides thio-barbituriques**, voir : thio-barbituriques.
- Adrénaline**, vitesse de disparition dans le sang modifiée par injection préalable de cocaïne et d'éphédrine ; CAHEN, p. 246.
- Alcaloïdes**, leur pénétration transcutanée ; VALETTE, p. 248.
- Amino-alcools diphenoliques**, apparentés à l'adrénaline. Action de la novocaïne sur leurs effets ; HAZARD, BEAUVALLET et GIUDICELLI, p. 255.
- Analeptiques** (Substances), technique d'essais ; URBAIN et BEAUVALLET, p. 243.
- Analeptiques respiratoires**, comparaison ; THORP, p. 256.
- Analgésique** (action), caractérisation, détermination quantitative ; BUCHEL et LEVY, p. 257.
activité de nouveaux produits de synthèse ; THORP, p. 241.
(activité), méthode de mesure, chez le rat ; DAVIES, RAVENTOS et WALPOLE, p. 241.
AN-148 ; GENTLING et LUNDY, p. 366.
action sur les sensations autres que douloureuses ; WIKLER, GOODELL et WOLFF, p. 124.
- Anesthésie** en Angleterre ; MATHEY, p. 224.
chez les animaux (chloral) ; MARCENAC, p. 88.
aux États-Unis ; LION, p. 275.
(feuille d') ; MAROGER, p. 54.
progrès récents ; HEWER, p. 120.
(influence de l') sur la différenciation chronaxique des antagonistes ; CHAUCHARD et CORDIER, p. 247.
(introduction à l'étude de l') ; DAUTREBANDE, PHILIPPOT et DALLEMAGNE, p. 237.
— Réanimation, Cours 1947-1948, p. 237.
Théories ; GAVAUDAN, p. 193.
- Anesthésie-Accidents**, convulsions ; MOUSEL, p. 128.
au cours de l'intubation ; BARNARD, p. 368.
un cas de mort ; ARANES, p. 368.
traitement physiologique de la syncope ; ANDRÉ, p. 129.
- Anesthésie en chirurgie abdominale**, anesthésie locale complétée par le mélange de Schleich ; CRANTIN, p. 51.
- Anesthésie endotrachéale** ; MAROGER, p. 215.
cas rare d'accidents ; BARNARD, p. 368.
- Anesthésie épidurale** en pratique obstétricale ; DIEUDONNÉ, p. 166.
- Anesthésie par gaz**, chez les animaux domestiques ; LOGIUDICE et ARANES, p. 365.

- Anesthésie générale.** Essentials of General Anaesthesia ; MACINTOSH et BANNISTER, p. 119.
- Anesthésie en gynécologie** (Pentothal) ; WERNICKE, p. 369.
- Anesthésie limite** entretenue au chloralose ; GRANDPIERRE, GUILHEM, SANTENOISE, STANKOF et THIEBLOT, p. 249.
- Anesthésie locale** et calcémie ; QUEVAUVILLER, p. 300.
complétée par mélange de Schleich ; CRANTIN, p. 51.
- Anesthésie en neuro-chirurgie** ; KERN, p. 96.
- Anesthésie en obstétrique**, épidurale sacro-coecygie ; DIEUDONNÉ, p. 166.
nouvelle association oxytocique-analgésique ; LÉVY-SOLAL, MERCIER et REM-LINGER, p. 61.
- Anesthésie péridurale**, 15 ans d'expérience ; PSACHAROPULO, p. 367.
- Anesthésie plexulaire** : Local anaesthesia ; brachial plexus ; MACINTOSH et MUSHIN, p. 119.
- Anesthésie rachidienne**, hypotension ; sulfate de phényl-amino-propane ; ABOLKER et MAZARS, p. 1.
- Anesthésie régionale** en odonto-stomatologie ; NIVARD, p. 238.
par réfrigération ; BREHANT, p. 189.
- Anesthésie-retard** au Pentothal-Subtosin ; ROUX, JACQUOT et HUGUENARD, p. 331.
- Anesthésie en stomatologie** ; NIVARD, p. 238.
nerf maxillaire supérieur, voie sus-zygomatique ; ROCHETTE, p. 183.
- Anesthésiologie**, assistants d' ; nominations, p. 373.
cours d' ; questions posées à l'examen 1948-49, p. 373.
- Anesthésiques généraux** et sulfamides ; JACQUOT, p. 186.
- Anesthésiques liquides**, sels de quinine, expérimentation ; QUEVAUVILLER, p. 101.
- Anesthésiques locaux**, mesure de l'activité, QUEVAUVILLER, p. 124.
influence des acides sur l'activité pharmaco-dynamique des sels ; RÉGNIER, p. 25.
activité physiologique, méthodes d'essai ; PELLETIER, p. 255.
deux nouveaux sels ; YAO-TSENG-HUANG, MING-CHEN-LU et CHANG, p. 254.
et sulfamides ; HAZARD, p. 323.
et viscosité du solvant ; MEIDINGER, p. 253.
- Angleterre**, l'anesthésie en ; MATHEY, p. 224.
- Animaux domestiques**, anesthésie par gaz ; LOGHUDGE et ARANES, p. 365.
- Anoxie**, ses effets sur l'excitabilité nerveuse ; BEYNE et CHAUCHARD, p. 248.
- Antihistaminique** 2786 RP ; voir néo-antergan.
- Antispasmodique**, action des sels de la papavérine ; QUEVAUVILLIER, p. 310.
- Assistants d'anesthésiologie**, Nominations, p. 373.
- Atophan** et isologues thiophéniques ; QUEVAUVILLER, p. 300.
- Atrophine**, Effets sur actions cardiaques et tensionnelles du vague et de l'acétylcholine ; HAZARD, CORTEGGIANI et CHEYMOL, p. 245.
- Avertine**, voir : tribrométhanol.
- Avitaminose B**, correction des troubles neuro-musculaires ; LECOCQ, CHAUCHARD et MAZOUÉ, p. 122.
- Barbituriques** (acides) méthode de dosage dans les produits biologiques ; RAVENTOS, p. 242.
antagonisme du succinate de sodium ; PINSCHMIDT, RAMSEY et HAAG, p. 248.
(dérivés) leur action sur l'hypertension due à la coramine ; LA BARRE, p. 247.
- Benzedrine**, action antagoniste vis-à-vis de divers hypnotiques ; BEAUVALLÉ et URBAIN, p. 243.
(sulfate de) interruption de l'anesthésie à l'avertine ; BOYD, p. 126.
- Bronches**, action de la novocaïne sur la motricité ; HALPERN, p. 121.
- Butelline**, action sur l'intestin isolé ; HAZARD et WURMSER, p. 244.
action sur les effets de la nicotine ; HAZARD et CORTEGGIANI, p. 253.
antagoniste de lobéline et hordéline ; HAZARD et CORTEGGIANI, p. 123.
effets sur les actions cardiaques et tensionnelles du vague et de l'acétylcholine ; HAZARD, CORTEGGIANI et CHEYMOL, p. 245.
- Caféine**, action sur la subordination chez la grenouille ; LAPICQUE, p. 245.
effets nerveux, neutralisation par aneurine et adrénaline ; CHAUCHARD et MAZOUÉ, p. 122.
- Calcémie**, rapports avec l'anesthésie locale ; QUEVAUVILLER, p. 300.
- Cardiazol**, interruption de la narcose au tribrométhanol ; JACQUOT, MONTASSUT, SAUGUET et LEULIER, p. 127.
- Cerveau** (poudre de), fixation des sels de novocaïne ; RÉGNIER, BAZIN et FÉRÉ, p. 240.

- Chloral** anesthésique des diverses espèces animales ; MARCENAC, p. 88.
- Chloralose**, entretien de l'anesthésie limite au ; GRANDPIERRE, GUILHEM, SANTENOISE, STANKOF et THIE-BLOT, p. 249.
poisons émetisants pendant l'anesthésie au ; CHEYMOL et QUINQUAND, p. 122.
- Chronaxie vestibulaire**, étude pharmacologique de quelques types de médicaments ; MOURIQUAND et COISNARD, p. 123.
- Chronaxique** (différenciation) influence de l'anesthésie chirurgicale ; CHAUCHARD et CORDIER, p. 247.
- Cocaine** son action sur la vitesse de disparition de l'adrénaline du sang ; CAHEN, p. 246.
effet sur l'activité réflexe ; GEREBTZOFF, p. 241.
- Convulsions**, un cas peu commun ; MOUSEL, p. 128.
- Curare** en anesthésie ; ANGLÈS, p. 229.
et épilepsie électrique ; SOULAIRAC, p. 244.
méthode pour mesurer son action sur la préparation isolée de nerf phrénique-diaphragme ; CHOU, p. 251.
solubilité dans le Pentothal à 2,5 % ; COLLADOS STORNI, p. 371.
et substances similaires ; action sur le système nerveux central ; PICK et KLAUS UNNA, p. 250.
- Cyclopropane**, action sur l'automatisme cardiaque ; EVANS, ØSTER et KRANTZ, p. 246.
- Diéthylamide de l'acide pyridine carbonique** : voir Coramine.
- Diéthyl-aminoéthanol** (sels de) leur action spartéinique ; MERCIER, p. 242.
- Diphénylhydantoïne**, action sur l'épilepsie sous-corticale ; GLEY, FOURNIER et TOUCHARD, p. 247.
- Dolosal**, action comparée à celle du chlorhydrate de morphine sur la diurèse ; MEIDINGER, p. 252.
ses dérivés et les composés voisins ; action analgésique ; MACDONALD, WOOLFE, BERGEL, MORRISON et RINDERKNECHT, p. 251.
- Electro-choc**. Anesthésie et possibilités opératoires ; PÉRON, p. 43.
- Émetisants** (poisons) et chloralose ; CHEYMOL et QUINQUAND, p. 122.
- Éphédrine**, son action sur la vitesse de disparition de l'adrénaline du sang ; CAHEN, p. 246.
- Épilepsie électrique** chez l'animal curarisé ; SOULAIRAC, p. 244.
du lapin ; action de l'acétophénone et des thiénylcétones ; QUEVAUVILLER, p. 243.
- Esters basiques** des acides thiazol-carboniques ; CHANCE, DIRNHUBER et ROBINSON, p. 242.
- Etats-Unis**, l'anesthésie aux ; LION, p. 275.
- Ethylphénylmalonylurée**, voir : gardénal.
- Examen d'anesthésie-réanimation**, questions posées en 1948 ; p. 239.
— — — 1949 ; p. 373.
- Excitabilité nerveuse**, effets de l'anoxie sur ; BEYNE et CHAUCHARD, p. 248.
- Feuille d'anesthésie** ; MAROGER, p. 54.
- Foie**, inactivation de la morphine ; BERNHEIM et BERNHEIM, p. 245.
- Gardénal**, action sur l'épilepsie sous-corticale ; GLEY, FOURNIER et TOUCHARD, p. 247.
- Hordenine**, antagonisme de la butelline ; HAZARD et CORTEGGIANI, p. 123.
- Hydrémie** et sommeil ; FALTZ, KAYSER et ROUILLARD, p. 244.
- Hypertension** par la Coramine. — Action des dérivés barbituriques et du sulfate magnésique ; LA BARRE, p. 247.
- Hypnotique** (pouvoir) de l'acétophénone et des thiénylcétones ; QUEVAUVILLER, p. 243.
- Hypnotiques**, action antagoniste de la benzédrine ; BEAUVALLET et URBAIN, p. 243.
- Hypotension artérielle**, au cours de rachi-anesthésie ; ABOLKER et MAZARS, p. 1.
- Infiltration novocaïnique** de la fourche carotidienne dans l'intoxication botulique ; LEGROUX et LEVADITI, p. 240.
- Intestin isolé**, action de la butelline ; HAZARD et WURMSER, p. 244.
- Intoxication botulique**, infiltration novocaïnique de la fourche carotidienne ; LEGROUX et LEVADITI, p. 240.
- Kémithal** ; CARRINGTON et RAVENTOS, p. 251.
Anesthésie intraveineuse ; JACQUOT, ROUX et HUGUENARD, p. 279.
- Livres nouveaux** ; p. 119 et 236.
- Lobéline**, antagonisme de la butelline ; HAZARD et CORTEGGIANI, p. 123.
- Morphine**, accoutumance ; FICHTENBERGER, p. 244.
(chlorhydrate) action comparée à celle du Dolosal sur la diurèse ; MEIDINGER, p. 252.
inactivation par le foie ; BERNHEIM et BERNHEIM, p. 245.

- Morphine** (mucate de) : PÉRON et RÉGNIER, p. 42.
réaction de Straub-Herrman : TOFT, p. 121.
- Myanésin**, propriétés pharmacologiques : BERGER et BRADLEY, p. 249.
- Narcotiques indifférents**, narcose par les : GAVAUDAN, p. 193.
- Néo-antergan**, anesthésique local : DEWS et GRAHAM, p. 254.
- Nerf**, fixation des sels de novocaïne : RÉGNIER, BAZIN et FÉRÉ, p. 240.
- Nerf maxillaire supérieur**, anesthésie par voie sus-zygomato-malaire : ROCHETTE, p. 185.
- Neuro-chirurgie**, anesthésie générale : KERN, p. 96.
- Nicotine**, effets combattus par la butelline : HAZARD et CORTEGGIANI, p. 253.
- Novocaïne**, action d'arrêt sur la sécrétion salivaire : HAZARD et CORTEGGIANI, p. 255.
action sur la broncho-motricité : HALPERN, p. 121.
actions inhibitrices sur le système nerveux autonome : HAZARD, p. 125.
action sur l'effet cardiaque inotrope négatif de l'acétylcholine : HAZARD, CORTEGGIANI et CHEYMOL, p. 125.
action sur les effets vasculaires d'amino-alcools diphenoliques : HAZARD, BEAUVALLET et GIUDICELLI, p. 255.
effets sur actions cardiaques et tensionnelles du vague et de l'acétylcholine : HAZARD, CORTEGGIANI et CHEYMOL, p. 245.
(effets vasculaires) action des sympatholytiques : HAZARD, CORTEGGIANI et CHEYMOL, p. 254.
action narcotique : SCHEINER, p. 240.
activité de surface de certains sels : VERTADIER, p. 366.
(sels de) fixation par la poudre de cerveau : RÉGNIER, BAZIN et FÉRÉ, p. 126.
hydrolyse par le sérum sanguin : HAZARD et RAVASSE, p. 253.
et poisons émetissants : CHEYMOL et QUINQUAUD, p. 123.
procédé de titrage biologique des solutions : SCHEINER, p. 240.
(divers sels) dissociation et hydrolyse : CHANTEREAU, p. 252.
- Ocytocique-analgésique**, nouvelle association : LEVY-SOLAL, MERCIER et REMLINGER, p. 61.
- Ocyto-nargénol**, LEVY-SOLAL, MERCIER et REMLINGER, p. 61.
- Ortédrine**, traitement de l'hypotension artérielle de l'anesthésie rachidienne : ABOULKER et MAZARS, p. 1.
- Oxford**, département d'anesthésie à l'Université d' : DE WEERDT, p. 80.
- Papavérine** (sels de), toxicité et action antispasmodique : QUEVAUVILLIER, p. 310.
- Para-aminobenzoyl diéthyl-amino-éthanol**, voir : Novocaïne.
- Peau**, voie de pénétration des alcaloïdes : VALETTE, p. 248.
- Pentothal** en gynécologie : WERNICKE, p. 369.
solubilité des diverses préparations de curare : COLLADOS STORNI, p. 371.
technique : GOSSET et EUDEL, p. 45.
JACQUOT, p. 59.
- Pentothal-Subtosan**, anesthésie-retard : ROUX, JACQUOT et HUGENARD, p. 331.
- Péthidine**, voir : Dolosal.
- Phényl-amino-propane** (sulfate de), traitement de l'hypotension de l'anesthésie rachidienne : ABOULKER et MAZARS, p. 1.
- Phényl-méthyléthylamine** : voir Benzédrine.
- Plexus brachial**, anesthésie du : MACINTOSH et MUSHIN, p. 119.
- Poisons émetissants** et novocaïne : CHEYMOL et QUINQUAUD, p. 123.
- Propéthylène**, action sur l'automatisme cardiaque : EVANS, OSTER et KRANTZ, p. 246.
- Prostigmine** (homologues de la), activité comme antagoniste de la tubo-curarine : BULBRING et CHOU, p. 250.
- Protoxyde d'azote**, l'anesthésie au : LAVOINE, p. 237.
- Quinine** (sels de) anesthésie locale, expérimentation : QUEVAUVILLIER, p. 101.
- Réaction de Straub-Herrman** et morphine : TOFT, p. 121.
- Réanimation**, traitement physiologique de la syncope : ANDRÉ, p. 129.
- Réfrigération**, anesthésie par : BRÉHANT, p. 189.
- Relaxar**, nouveau curarisant de synthèse : BOUTREAU, p. 350.
- Respiration artificielle** et syncope adrénalino-chloroformique : BERTRAND, GAYET-HALLION et QUIVY, p. 369.
- Schleich** (mélange de) complémentaire de l'anesthésie locale : CRANTIN, p. 51.
- Sécrétion salivaire**, arrêt par la novocaïne : HAZARD et CORTEGGIANI, p. 255.

Sexe (influence du) sur les incidents des transfusions ; HUSTIN et RÉMY, p. 371 ; ANDERSON et SELDON, p. 371.

Société d'Etudes sur l'Anesthésie et l'Analgésie

Assemblée générale du 17-1-46, élections ; p. 14.
— — 16-1-47, — p. 17.
— — 15-1-48, — p. 290.
— — 13-1-49, — p. 294.

Liste des membres, p. 6.

Séance du 14-3-46, p. 22.
— — 24-10-46, p. 186.
— — 16-1-47, p. 296.
— — 26-6-47, p. 309.

Sommeil et états de sommeil ; CHAUCHARD, p. 236.

et hydrémie ; FALTZ, KAYSER et ROUILLARD, p. 244.

Spartéinique (action) des sels du diéthyl-aminoéthanol ; MERCIER, p. 242.

Straub-Herrman (réaction de) et morphine ; TOFT, p. 121.

Subtosan hypertonique prolonge la durée de l'anesthésie à l'évipan ; QUEVAUVILLIER, p. 296.

véhicule retard et durée d'action des anesthésiques locaux ; MEIDINGER, p. 253.

Subtosan-Pentotal, anesthésie-retard ; ROUX, JACQUOT et HUGUENARD, p. 331.

Succinate de sodium antagoniste des barbituriques ; PINNSCHMIDT, RAMSEY et HAAG, p. 248.

Sulfamides et anesthésiques généraux ; JACQUOT, p. 186.

et anesthésiques locaux ; HAZARD, p. 323.

Sulfate de magnésium, son action sur l'hypertension due à la Coramine ; LA BARRE, p. 247.

Sympatholytiques, action sur les effets vasculaires de la novocaïne ; HAZARD, CORTEGGIANI et CHEYMOL, p. 254.

Syncope adrénalino-chloroformique et respiration artificielle ; BERTRAND, GAYET-HALLION et QUIVY, p. 369.

rôle du nerf génito-fémoral ; BERTRAND, GAYET-HALLION et QUIVY, p. 256.

Syncope anesthésique voir : Anesthésie-Accidents.

Syndicat des Médecins-Anesthésistes français.

Séance du 3-7-46 p. 114
— 17-11-46, p. 223.
— 26-2-47, p. 360.
— 30-4-47, p. 361.
— 9-7-47, p. 362.

Liste des membres, p. 117.

Système nerveux central, action du curare et des substances similaires ; PICK et KLAUS UNNA, p. 250.

Tétanos, infiltration anesthésique du sympathique ; SIMON et PATEY, p. 126.

un cas traité par le chl. de d-tubocurarine ; p. 372.

Théophylline, action sur la grenouille ; LAPICQUE, p. 245.

Thiénylcétones, action sur l'épilepsie électrique du lapin ; QUEVAUVILLIER, p. 243.

toxicité et pouvoir hypnotique ; QUEVAUVILLIER, p. 243.

Thio-barbituriques (acides) méthode de dosage dans les produits biologiques ; RAVENTOS, p. 242.

Toxicité de l'acétophénone et des thiénylcétones ; QUEVAUVILLIER, p. 243.

des sels de la papavérine ; QUEVAUVILLIER, p. 310.

Toxiques (substances) leur action sur la cellule végétale ; BAZIN, p. 246.

Transfusion sanguine, influence du sexe des donneurs et des récepteurs sur les incidents ; HUSTIN et RÉMY, p. 371 ; ANDERSON et SELDON, p. 000.

Tribrométhanol, interruption de l'anesthésie par le sulfate de benzédrine ; BOYD, p. 126.

interruption de la narcose par le Cardiazol ; JACQUOT, MONTASSUT, SAUGUET et LEULIER, p. 127.

Tubo-curarine, activité antagoniste relative des homologues de la prostigmine et autres substances ; BULBRING et CHOU, p. 250.

Véhicule-retard et durée d'action des anesthésiques locaux ; MEIDINGER, p. 253.

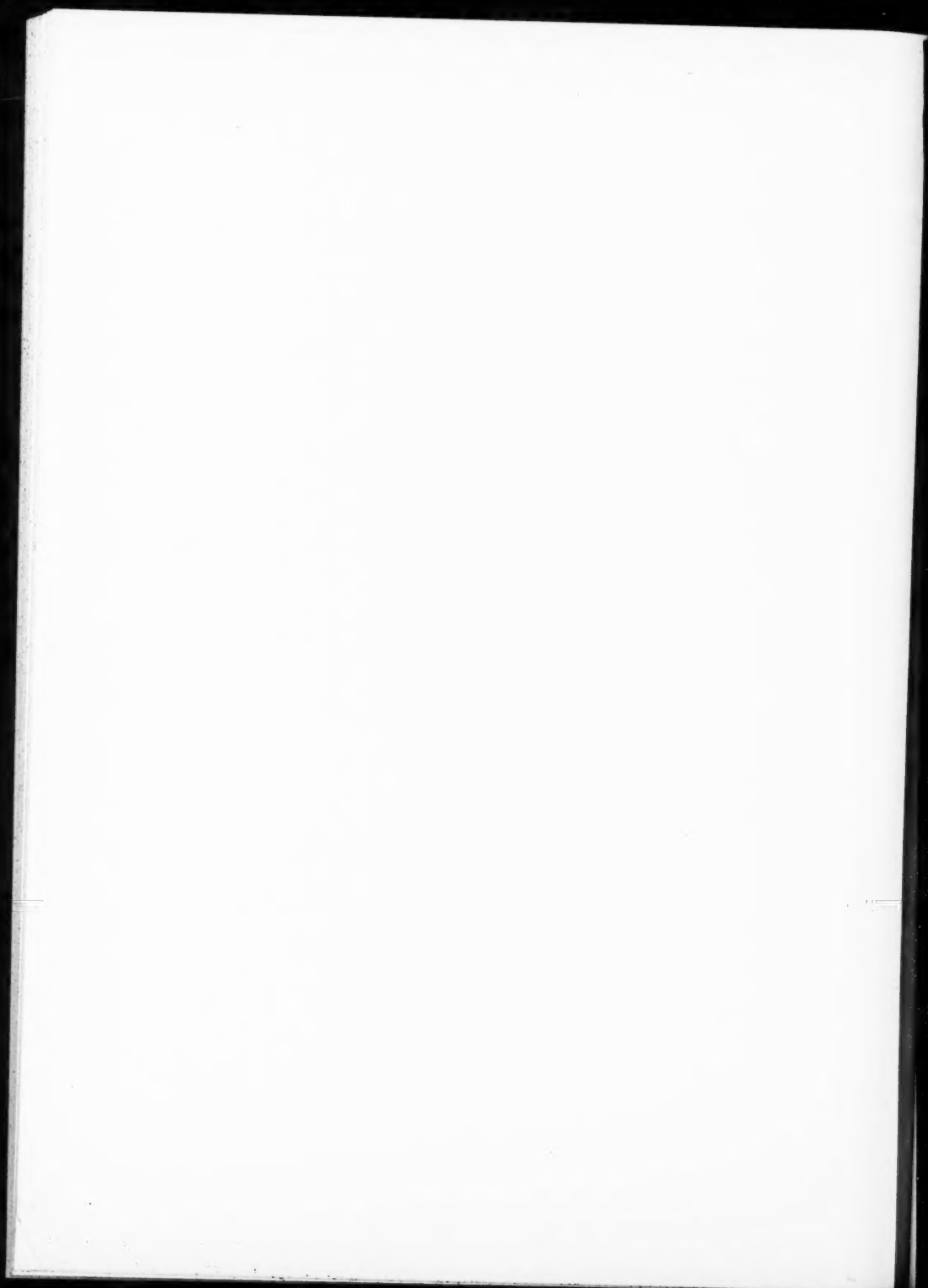
Viscosité du solvant et durée d'action des anesthésiques locaux ; MEIDINGER, p. 253.

TABLE ALPHABÉTIQUE DES AUTEURS

ABOULKER (Pierre).....	1	DE WEERDT (W. L.)	80
AMIOT (L. G.).....	329, 346, 357	DEWS (P. B.).....	254
ANDERSON (Charles D.)	371	DIEUDONNÉ (Henri).....	166
ANDRÉ (Michel J.).....	129	DIRNHUBER (P.).....	242
ANGLÈS (Cl.)	229	EUEDEL (François).....	45
ARANES (G. M.).....	365, 368	EVANS (W. E.)	246
BANNISTER (Freda B.).....	119	FALTZ (P.)	244
BARNARD (J.).....	368	FÉRÉ	126, 240
BASSET (A.)	330, 357	FICHTENBERGER (Denise G.).....	244
BAUMANN (J.).....	330, 348	FOURNIER (P.)	247
BAZIN (Suzanne).....	126, 240, 246	FREDET (Pierre)	22
BEAUVALLET (M.).....	243, 243, 255	GAVAUDAN (Pierre)	193
BERGEL (F.)	251	GAYET-HALLION (Th.)	256, 369
BERGER (F. M.).....	249	GENTLING (Allen A.).....	366
BERNHEIM (F.).....	245	GEREBTZOFF (M. A.)	241
BERNHEIM (M. L. C.)	245	GLE Y (P.)	247
BERTRAND (L.)	256, 360	GOODELL (H.)	124
BEYNE (J.)	248	GOSSET (Jean)	45
BLOCH (A.)	356	GRAHAM (J. D. P.).....	254
BOUREAU (J.).....	231, 347, 350, 360, 361, 362	GRANDPIERRE (R.)	249
BOYD (John)	126	GUIDICELLI (R.)	255
BRADLEY (W.)	249	GUILHEM (J.)	249
BRÉHANT (J.)	180	HAAG (H. B.)	248
BUCHEL (M ^{me} L.)	000	HALPERN (B. N.)	121
BULBRING (E.)	250	HAZARD (R.)..123, 125, 125, 244, 245, 253, 253, 254, 255, 255, 323	
CAHEN (A.).....	246	HEWER (C. Langton).....	120
CARRINGTON (H. C.).....	251	HUGUENARD (Pierre).....	279, 331
CHANCE (M. R. A.)	242	HUSTIN (A.)	371
CHANG (L.)	254	JACQUOT (Georges)....	59, 127, 186, 188, 279, 331
CHANTEREAU (Simone)	252	KAYSER (Ch.).....	244
CHAUCHARD (A.).....	247	KERN (E.).....	96, 188, 222, 346, 348
CHAUCHARD (B.).....	247, 248	KLAUS UNNA	250
CHAUCHARD (P.).....	122, 122, 236	KRANTZ, Jr (J. C.).....	246
CHEYMOL (J.)... 122, 123, 125, 245, 254, 250, 251		LA BARRE (J.).....	247
CHOU (T. C.)	250, 251	LAPIQUE (M.)	245
COISNARD (J.)	123	LAVOINE (J.).....	221, 237
COLLADOS STORNI (M. P.).....	371	LECOQ (R.)	122
CORTEGGIANI (E.).... 123, 125, 245, 253, 254, 255		LEGROUX (H.).....	240
CRANTIN (Maurice).....	51	LEULIER (R.)	127
DALLEMAGNE (M. J.)	237	LEVADITI (J. C.)	240
DAUTREBANDE (L.)	237	LÉVY (Jeanne).....	257
DAVIES (O. L.)	241		

LÉVY-SOLAL (E.)	61	QUIVY (D.)	256, 369
LION (Robert).....	275	RAMSEY (H.).....	248
LOGIUDICE (C. N.)	365	RAVASSE (J.).....	253
LUNDY (John S.)	366	RAVENTOS (J.).....	241, 242, 251
MACDONALD (A. D.)	251	RÉGNIER (Jean).....	25, 42, 126, 240
MACINTOSH (R. R.)	119, 119	REMLINGER (A.)	61
MARCENAC (N.).....	88, 322, 328	RÉMY (R.)	371
MAROGER (Marc).....	54, 215	RINDERKNECHT (H.).....	251
MATHEY (M ^{me})	224	ROBINSON (F. A.)	242
MAZARS (Gabriel)	1	ROCHETTE (Marcel).....	183
MAZOUÉ (H.).....	122, 122	ROUILLARD (J.)	244
MEIDINGER (F.)	252, 253	ROUX (Marcel).....	279, 331
MERCIER (F.)	61, 242	SANTENOISE (D.)	249
MERCIER (J.).....	242	SAUGUET (J.)	127
MING-CHEN-LU	254	SCHEINER (H.)	240
MONOD (Robert).....	287, 290, 309, 322, 329, 347, 349, 359	SELDON (Thomas H.).....	371
MONTASSUT (Marcel).....	127	SIMON (René).....	126, 222
MORRISON (A. L.)	251	SOULAIRAC (A.)	244
MOULONGUET (P.)	329, 358, 373	STANKOF (E.)	249
MOURIQUAND (G.)	123	THALHEIMER (M.).....	221, 329, 347
MOUSEL (L. H.)	128	THIEBLLOT (L.)	249
MUSHIN (W. W.).....	119	THORP (R. H.)	241, 256
NIVARD (E.)	238	TOFT (H. L.)	121
OSTER (R. H.).....	246	TOUCHARD (T.)	247
PATEY (G. A.)	126	TOURNAY (A.)	000
PELLETIER (Jacqueline)	255	URBAIN (G.)	243, 243
PÉRON (Noël).....	42, 43	VALETTE (G.)	248
PHILIPPOT (E.).....	237	VERTADIER (Pierre)	359
PICK (E. P.)	250	WALPOLE (A. L.)	241
PINSCHMIDT (N. W.)	248	WERNICKE (German R.).....	369
PSACHAROPULO (G.)	367	WIKLER (A.)	124
QUEVAUVILLER (André).....	101, 124, 243, 296, 300, 310, 346	WOLFF (H. G.)	124
QUINQUAND (A.).....	122, 123	WOOLFE (G.)	251
		WURMSER (L.)	244
		YAO-TSENG-HUANG	254

Imprimé par R. BÉSSIÈRE, à Saint-Amand (Cher), France. — 5-12-1949.
Librairie Masson et C^{ie}, éditeurs, Paris. N^o d'ordre : 750. Dépôt légal : 4^e trimestre 1949.



ANESTHÉSIE ANALGÉSIE

RÉDACTEUR EN CHEF
ROBERT MONOD

SECRÉTAIRE DE RÉDACTION
GEORGES JACQUOT

RÉDACTION
ET ADMINISTRATION
120, B^e ST-GERMAIN - PARIS

ABONNEMENTS CHEZ MASSON & C^{ie} - 120, B^e ST-GERMAIN
CHÈQUES POSTAUX PARIS 599

FRANCE : 700 FR. - ÉTRANGER : 800 FR.
PARAIT 4 FOIS PAR AN

SOMMAIRE

MÉMOIRE ORIGINAL

- Le traitement de l'hypotension artérielle au cours de la rachianesthésie, par le sulfate de phényl-amino-propane,
par **P. Aboulker**
et **G. Mazars** 1

SOCIÉTÉ D'ÉTUDES SUR L'ANESTHÉSIE ET L'ANALGÉSIE

- Liste des membres 6

COMPTE RENDU DES SÉANCES

- Assemblée générale du 17 janvier 1946. 14
Assemblée générale du 16 janvier 1947. 17
Séance du 14 mars 1946
Compte rendu administratif... 21
Influence de la constitution chimique des acides combinés aux alcaloïdes, anesthésiques locaux et sédatifs, sur l'activité pharmacodynamique des sels,
par **J. Régnier** 25
Effets thérapeutiques cliniques d'un nouveau sel de morphine,
par **N. Péron** et **J. Régnier** 42
Anesthésie et possibilités opératoires au décours de l'électrochoc, chez les aliénés,
par **N. Péron** 43
Quelques points de technique dans l'anesthésie au Pentothal,
par **J. Gosset** et **F. Eudel** 45
Le mélange de Schleich, complément de l'anesthésie locale, en chirurgie abdominale,
par **M. Crantin** 51

- La feuille d'anesthésie,
par **M. Maroger** 54

- Séance du 23 mai 1946 (*)**
Compte rendu administratif .. 57

- A propos de la Communication de MM. GOSSET et EUDEL sur quelques points de technique dans l'anesthésie au Pentothal,
par **G. Jacquot** 59

- Étude pharmacologique et clinique d'une nouvelle association ocytocyque-analgésique,
par **E. Lévy-Solal**,
F. Mercier et **A. Remlinger** 61

- Le département d'anesthésie à l'Université d'Oxford,
par **W.-L. de WEERDT** 80

- Le chloral, anesthésique des diverses espèces animales,
par **N. Marcenac** 88

- L'anesthésie générale en neurochirurgie,
par **E. Kern** 96

- Sur l'anesthésie des terminaisons nerveuses de la cornée du lapin et du nerf moteur de grenouille, par les sels de quinine,
par **A. Quevauviller** 101

SYNDICAT DES MÉDECINS-ANESTHÉSISTES FRANÇAIS

- Séance inaugurale du 3 juillet 1946 114

- LIVRES NOUVEAUX** 119

- ANALYSES** 121

- INDEX BIBLIOGRAPHIQUE** .. **III**

(*) L'abondance des matières nous oblige à reporter à notre prochain numéro l'intéressante communication de M. DIEUDONNÉ, intitulée : *L'anesthésie épidurale sacro-coccygienne, dans la pratique obstétricale.*

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE (I)

ANESTHÉSIE. GÉNÉRALITÉS

ADAMS.

Progrès récents de l'anesthésie. — *Archives of Surg.*, **40**, 2, fév. 1940.

BANDERA (Benjamin).

L'anesthésie au Mexique pendant le XIX^e siècle. — *Jal of the Internat. College of Surg.*, **3**, 3, juin 1940.

BEECHER.

Problèmes courants de l'anesthésie. — *Surgery*, **7**, 6, juin 1940.

BEHNKE (Albert R.).

Considérations physiologiques sur l'anesthésie par inhalation et l'hélium. — *Curr. Research. in An. a. An.*, **19**, 1, jan.-fév. 1940.

BOURNE (Wesley).

L'anesthésie de l'avenir. — *Ibid.*, **19**, 4, juil.-août 1940.

BOURNE (Wesley).

Directives pour l'anesthésie par inhalation. — *Ann. of Surg.*, **110**, 5, nov. 1939.

CAMPBELL (Edward H.).

Diagnostic et traitement de l'état lymphatique avant l'opération sous anesthésie. — *Curr. Research. in An. a. An.*, **19**, 4, juil.-août 1940.

CARDENAS (V. O.).

Importance de la liberté des voies aériennes en anesthésie. — *Jal of the Internat. Coll. of Surg.*, **3**, 2, avril 1940.

CHIONO.

L'anesthésie en chirurgie coloniale. — *Minerva Medica*, **30**, 31, 4 août 1939.

(1) Depuis la parution de notre dernier numéro, nous n'avons reçu qu'un nombre restreint de publications françaises et étrangères, mais cependant de nombreuses références bibliographiques sont parvenues à notre connaissance. Bien que certaines d'entre elles remontent à 1939, nous tenons à en faire profiter ceux de nos lecteurs qui ont bien voulu nous dire que notre *Index bibliographique* est pour eux une source utile de renseignements. G. J.

L'HYPOTENSION
consécutive à la
RACHIANESTHÉSIE
est efficacement prévenue
par l'injection de

SANÉDRINE RÉNALEPTINE

Ampoules contenant { SANÉDRINE (Ephédrine Lévygyre) 0,02
RÉNALEPTINE (Adrénaline) 0,0002

**INJECTION SOUS-CUTANÉE
DE 1 A 2 AMPOULES AVANT
L'ANESTHÉSIE
RÉUNIT**

**LA RAPIDITÉ D'ACTION DE LA RÉNALEPTINE
LA PERSISTANCE D'EFFET DE LA SANÉDRINE**



SOCIÉTÉ PARISIENNE D'EXPANSION CHIMIQUE

SPECIA

MARQUES POULENC FRÈRES ET USINES DU RHONE
21, RUE JEAN-GOUJON, 21 — PARIS (8^e)

COLLIER (Thomas J.).

Quelques points de pratique dans les mauvais cas chirurgicaux et anesthésiques. — *Curr. Research. in An. a. An.*, 19, 3, mai-juin 1940.

DESMAREST (E.).

Nos ressources anesthésiques. — *Presse Médicale*, 48, 1-2, 3-6 jan. 1940.

DONAGGIO (A.).

Du mécanisme d'action de la substance anesthésique sur les fibres nerveuses avec considérations particulières sur les fibres myélinisées du sympathique. — *III^e Congrès neurologique internat., Copenhague, 21-25 août 1939.*

FISCHER.

Examen sous narcose comme adjuvant de l'expertise. — *Zbl. f. Chirurgie*, 68, 28, 15 juillet 1939.

FLAGG (Paluel J.).

L'art de l'anesthésie. — *Lea et Febiger, édit. Philadelphie, 1939.*

GOLDHAHN.

Etat actuel de l'anesthésie générale. — *Vorträge aus der praktischen Chirurgie*, 23, F. Enke, édit., Stuttgart, 1939.

HAZARD (R.).

Médicaments de remplacement (opium et pavot ; morphine et succédanés). — *Presse Médicale*, 14, 219, 1944.

LACROIX.

Ce qu'il faut surveiller au cours de l'anesthésie chirurgicale. — *Concours Médical*, 62, 21 janvier 1940.

LACROIX.

Quel mode d'anesthésie employer pour une biopsie de tumeur du sein ? — *Ibid.*, 62, 7 avril 1940.

LIAN (C.), BARAIGE, DANHIER et DESCLAUX (J.).

Le coefficient de ventilation pulmonaire d'effort. — *Presse Médicale*, 97-98, 11-14 déc. 1940.

LONGTIN.

Qui doit choisir l'anesthésique ? — *Jal de l'Hôtel-Dieu de Montréal*, 9, 1, janv.-fév. 1940.

LUCKHARDT (Aino B.).

Edmund Andrews et ses « mélanges d'oxygène ». — *Curr. Research. in An. a. An.*, 19, 1, jan.-fév. 1940.

LUNDY (J. S.), ADAMS (R. C.) et SELDON (T. H.).

Facteurs influençant les tendances de l'anesthésie. — *Surgery*, 18, 1-7, juil. 1945.

ANESTHÉSIE DE BASE
PAR LE
SONÉRYL
SODÉ

(Dérivé sodé de la Butyléthylmalonylurée)

ANESTHÉSIE PAR VOIE VEINEUSE

Nécessaires { 1 Ampoule de SONÉRYL SODÉ de 1 gramme
contenant : { 1 Ampoule d'EAU DISTILLÉE de 20 cc.

ANESTHÉSIE PAR VOIE BUCALE

PRÉPARATION A L'ANESTHÉSIE PAR VOIE VEINEUSE

MARGE DE SÉCURITÉ ÉLEVÉE

Suppression de l'angoisse préopératoire
et du souvenir de l'acte anesthésique.
Sommeil anesthésique calme et profond
Réveil rapide.
Réduction au minimum de la quantité
d'éther inhalée.
Silence abdominal parfait.

LITTÉRATURE ET ÉCHANTILLONS SUR DEMANDE

SOCIÉTÉ PARISIENNE D'EXPANSION CHIMIQUE
S P E C I A

MARQUES POULENC FRÈRES & USINES DU RHONE
21, RUE JEAN-GOUJON - PARIS (8^e)

LUNDY (J. S.), TUOHY, ADAMS et MOUSEL.

Compte rendu annuel pour 1938 de la Section d'anesthésie. — *Proceed. of the Staff Meet. of the Mayo-Clinic*, 14, 18, 3 mai 1939.

LUNDY (J. S.), TUOHY, ADAMS, MOUSEL et SELDON.

Compte rendu annuel pour 1939 de la Section d'Anesthésie. — (*Revue des anesthésiques et des méthodes employées de 1924 à 1939 inclus*). *Ibid.*, 15, 16, 17 avril 1940.

MERCIER.

L'anesthésie des surmenés. — *Lyon Médical*, 73, 18, 4 mai 1941.

NEFF (William).

Enregistrement graphique du pouls et de la respiration au cours de l'anesthésie. — *Curr. Research. in An. a. An.*, 18, 6, nov.-déc. 1939.

NEFF (William).

Enregistrement continu de la pression systolique au cours de l'anesthésie. — *Ibid.*, 19, 3, mai-juin 1940.

NESE.

L'anesthésie considérée comme spécialité. — *Prensa Medica Argentina*, 26, 23, 7 juin 1939.

RANNEY (Omar).

Vie et travaux de Francis Hoeffler Mc Mehan. — *Curr. Research. in An. a. An.*, 18, 5, sep.-oct. 1939.

REMLINGER (P.) et BAILLY (J.).

Influence de l'anesthésie sur la transmission de la rage par voie pulmonaire. — *Assoc. des Microbiologistes de langue française*, 6 nov. 1941.

RESCHKE.

Conduite de la narcose et de l'anesthésie locale. — *Zbl. f. Chir.*, 67, 17, 27 avril 1940.

ROSENHEIMER (George M.).

Si j'étais le malade. — *Curr. Research. in An. a. An.*, 19, 1, jan.-fév. 1940.

ROVENSTINE (E. A.).

Point de vue économique d'un Service d'Anesthésie d'un grand hôpital municipal. — *Ibid.*, 19, 3, mai-juin 1940.

RUTH (Henry S.).

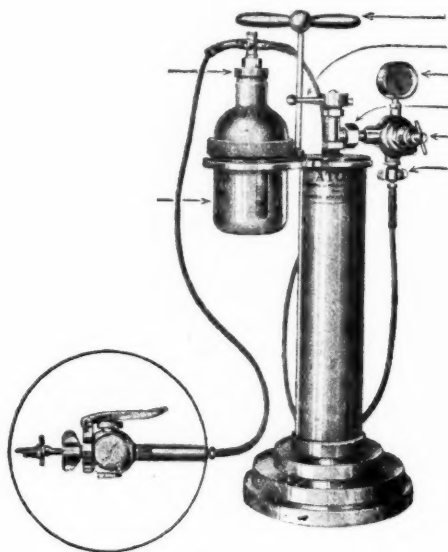
Enseignement et Service hospitalier de l'Anesthésie. — *Ibid.*, 19, 2, mars-avril 1940.

SAKLAD (Meyer).

Méthodes pour rassembler et noter les faits anesthésiques. — *Ibid.*, 19, 4, juil.-août 1940.

APPAREIL
pour
ANESTHÉSIE LOCALE sous PRESSION

Communication du D^r J.-C. BLOCH
Société Nationale de Chirurgie, Séance du 5 décembre 1934
et Société d'Anesthésie et d'Analésie, Séance du 9 octobre 1934



Notice sur demande

Concessionnaires :
Établissements T. LECLERC, S. A. — 10, rue Vignon
PARIS

SANDERS (R. L.).

Relations entre le chirurgien et l'anesthésiste. — *Anesthesiology*, 6, 3, 273-278, mai 1945.

SANKEY.

Anesthésie pour la chirurgie traumatique et industrielle. — *Curr. Research. in An. a. An.*, 19, 3, mai-juin 1940.

SCHMIDT (Carl F.).

Développements récents en physiologie respiratoire en relation avec l'anesthésie. — *Anesthesiology*, 6, 2, 113-123, mars 1945.

SCHMIDT et WATERS.

Anesthésie, anesthésiques et chirurgiens. — *Surgery*, 6, 2 août 1939.

SELDON (T. H.).

Mesures générales adjuvantes au cours de l'anesthésie. — *S. Clin. North Amer.*, 743-774, août 1945.

SIPOS.

Lutte contre la douleur dans les opérations abdominales. — *Zbl. f. Chir.*, 66, 24, 17 juin 1939.

SPIEGEL et COLLINS.

La rotation des yeux au cours de l'anesthésie et sous l'influence des centres supranucléaires. — *Jal. of Neurophysiol.*, 3, 1, janv. 1940.

TUOHY.

Phénomènes respiratoires physiologiques au cours de l'anesthésie par inhalation. — *Archiv. of Surg.*, 39, 6, déc. 1939.

VANVERTS.

Anesthésie en pratique journalière. — *Concours Médical*, 62, 46, 17 nov. 1940.

ANESTHÉSIE. EXPÉRIMENTATION

ABREU (Benedict E.).

Sensibilité pour l'anesthésie à l'éther de la souris habituée à l'alcool, la morphine ou la cocaïne. — *Curr. Research. in An. a. An.*, 18, 5, sep.-oct. 1939.

ALLEN (C. R.), MURPHY (Quill) et MEEK (Walter J.).

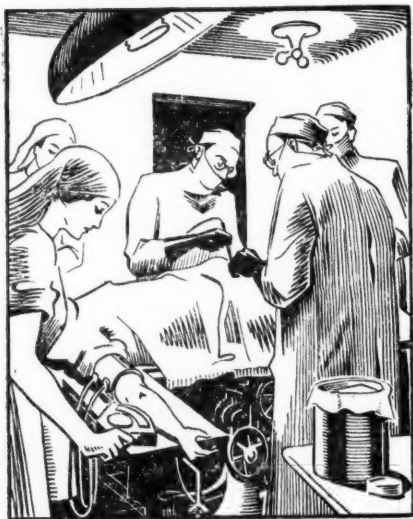
Ralentissement du rythme cardiaque chez le chien. — *Anesthesiology*, 6, 2, 149-153, mars 1945.

BEECHER.

Essai des anesthésiques généraux. — *Annals of Surg.*, 110, 5, 823, nov. 1939.

BIERHANS et SCHOGER.

Recherches expérimentales sur l'action toxique de l'éther et du mélange A. C. E. sur la grande circulation et sur la respiration. — *Arch. f. klin. Chir.*, 198, 3, 2 mars 1940.



Dans les syncopes anesthésiques, le choc opératoire
le collapsus hémorragique, le choc obstétrical

PRESSYL

ASSOCIATION DE CAMPHRAMINE ET DE PRESSÉDRINE

SOUTIENT LE CŒUR & LA PRESSION PENDANT PLUSIEURS HEURES

ÉTAT DE MORT APPARENTE : INJECTION INTRACARDIAQUE ☐ SYNCOPES, CHOC, COLLAPSUS : INJECTION INTRA-
VEINEUSE SUIVIE D'UNE INJECTION SOUS-CUTANÉE TOUTES LES 2 A 4 HEURES ☐ MALADES FATIGUÉS, CHOQUÉS :
UNE INJECTION SOUS-CUTANÉE TOUTES LES 6 HEURES ☐ GONVALESCENCES : 3 A 5 COMPRIMÉS PAR JOUR.



Laboratoires Chevreton-Lematte, L. LEMATTE & G. BOINOT, 52, Rue La Bruyère - PARIS

BURGE (W. E.) et BURGE (E. L.).

Effets des anesthésiques sur le potentiel électrique du cerveau : nouvelles observations et démonstrations. — *Curr. Research. in An. a. An.*, 19, 2, mars-avril 1940.

FORSTER Jr (Albert D.), NEUMANN (Charles) et ROVENSTINE (E. A.).

Choix de l'anesthésie pour les expériences physiologiques : utilisation de l'Oxford Vaporizer. — *Anesthesiol.*, 6, 2 181-190, mars 1945.

GRANGAUD (R.), et MASSONET (R.).

Microméthode de dosage du brome dans les milieux biologiques. — *C. R. Soc. Biol.*, 136, 521, 1942.

HERMANN (H.), JOURDAN (F.), MORIN (G.), et VIAL (J.).

A propos des injections intra-veineuses continues d'adrénaline ; données expérimentales. — *Soc. Méd. Hôp. Lyon*, 1941, in *Lyon Méd.*

PARROT (Jean-Louis).

Sur la dose anesthésique de chloralose chez le chien, sa proportionnalité à la puissance $2/3$ du poids de l'animal. — *C. R. Soc. Biol.*, 24 mai 1941.

ANESTHÉSIE. MODIFICATIONS BIOLOGIQUES

BEECHER et Mc DONOUGH.

Les potentiels de l'action corticale au cours de l'anesthésie. — *Jal. of Neurophysiol.*, 2, juil. 1939.

BÉTHOUX.

Anoxémie et besoin d'oxygène. — *Concours Médical*, 63, 42 et 43, 19 et 26 oct. 1941.

BISGARD et JOHNSON.

Influence de certains médicaments et anesthésiques sur le tonus et la motilité de l'intestin. — *Ann. of Surg.*, 110, 5, 802, nov. 1939.

BRECHLING et HANSEN.

Electrocardiographie avant, pendant et après la narcose. — *Nordisk Med.*, 2, 22 juillet 1939.

CHAUCHARD (M. et M^{me}) et CHAUCHARD (Paul).

Mode d'action de l'anoxémie sur le système nerveux. — *C. R., Soc. Biol.*, 26 avril 1941.

CIMINO.

Effets du traitement par les solutions hypertoniques sur les modifications humérales de la narcose. — *G. Ital. di An. e di An.*, 5, 4, déc. 1939.

DELAUNEY (M^{me} S.).

Glutathionémie post-opératoire. — *Ac. des Sciences*, 23 sep. 1940.

ANALGÉSIE GÉNÉRALE COMPLÉMENTAIRE DE L'ANESTHÉSIE LOCALE

PHLÉBAFINE

Association de
MORPHINE, NARCOTINE, SCOPOLAMINE, ÉPHÉDRINE

La PHLÉBAFINE permet au chirurgien d'opérer dans le calme et de faire bénéficier des avantages de l'anesthésie locale les malades particulièrement sensibles ou timorés.

Cette technique dispense dans la presque totalité des cas de l'injection classique de morphine le soir de l'opération.

Echantillons et littérature sur demande

Société Industrielle de Thérapeutique Scientifique Appliquée

Dépôt pour PARIS
127, Boul. Saint-Michel
PARIS (V*)

Téléph. : Odéon 22-01

Docteur Pierre ROLLAND

Ancien Chef de Laboratoire
à la Faculté de Médecine de Paris
Lauréat de l'Académie
et de la Faculté de Médecine

Usine et Laboratoires
de Recherches

ASNIÈRES (Seine)
R.C. Seine 217.775 B

FOSTER (A. D.), NEUMANN (C.) et ROVENSTINE (E. A.).

Circulation périphérique pendant l'anesthésie, le shock et l'hémorragie ; le pléthysmographie digital, guide clinique. — *Anesthesiology*, **6**, 3, 246-257, mai 1945.

KOUNTZ.

Anesthésie et système vasculaire. — *Curr. Research., in An. a. An.*, **19**, 1, jan.-fév. 1940.

LARGET (M.), LAMARE (J. P.), et HOREAU (M.).

Variations post-op. du glutathion réduit sanguin. — *Presse Médicale*, **69**, 70-71, 13-16 août 1941.

MEEK.

Effets des anesthésiques généraux et des amines sympathomimétiques sur l'automatisme cardiaque. — *Proc. Staff Meet. of the Mayo-Clinic*, **15**, 15, 10 avril 1940.

PASTEUR-VALLERY-RADOT, MAURIC et HUITZER.

Influences des anesthésiques généraux volatils (éther, chloroforme) sur la sensibilité anaphylactique et le choc anaphylactique du lapin. — *C. R. Soc. Biol.*, **136**, 639, 1942.

PASTEUR-VALLERY-RADOT, MAURIC et HOLTZER.

Action des hypnotiques (hydrate de chloral, éthyluréthane, somnifène) sur le choc anaphylactique du lapin. — *Ibid.*, **136**, 706, 1942.

PASTEUR-VALLERY-RADOT, MAURIC et HOLTZER.

Action du chlorhydrate de morphine et du phosphate de codéine sur le choc anaphylactique du lapin. — *Ibid.*, **136**, 733, 1942.

SCHOENEWALD, SCHWEITZER et STEEL.

Action du Veritol sur la pression sanguine et sur le cœur, au cours des diverses anesthésies. — *Lancet*, **236**, 23, mars 1940.

SEARLES.

Action de certains anesthésiques sur le rein. — *J. A. M. A.*, **113**, 10, 2 sept. 1939.

SEEVERS, STORMONT, HATAWAY et WATERS.

Alcalose respiratoire au cours de l'anesthésie. — *Ibid.*, **113**, 9 déc. 1939.

SERVANTON.

Recherches cliniques sur les barbituriques dans l'urine. — *Jal. Méd. Bordeaux et Sud-Ouest*, **117**, 3-4, 20-27 janv. 1940.

SUPPOSEDOL

SUPPOSITOIRES
(NE FIGURENT PAS AU TABLEAU B)

SEDOL

AMPOULES
(TABLEAU B)

PEROSEDOL

COMPRIMÉS
(TABLEAU B)

*le Sédol remplace
la morphine*



98, R. DE SÈVRES, PARIS-7°

SÉGUR 13-10 ET LA SUITE

ANESTHÉSIE. APPAREILS

ADRIANI.

Action de l'humidité variable de la chaux sodée sur l'efficacité de l'absorption du CO^2 . — *Anesthesiology*, 6, 2, 163-172, mars 1945.

BARNETT MALLINSON.

Dispositif pratique de suppression de l'absorbeur en anesthésie. — *Brit. M. J.* 4140, 11 mai 1940.

DAUTREBANDE. (L.).

Appareil à anesthésie en circuit fermé permettant la volatilisation de l'éther loin des voies respiratoires. — *Presse Médicale*, 49, 100-101, 19-22 nov. 1941.

FENSTER (E.).

Appareil de Geppert-Poppert pour l'anesthésie par les vapeurs d'éther. — *Schmerz-Narkose-Anaesth.*, 12, 6, fév. 1940.

GIORDANENGO (G.).

L'appareil de Dogliotti-Giordanengo pour l'anesthésie générale. — *Curr. Research., in An. a. An.*, 18, 5, sep.-oct. 1939.

INGRAHAM et CAMPBELL.

Nouvelle sonde pour donner l'anesthésie à l'avertine aux nourrissons et aux enfants. — *Ann. of Surg.*, 111, 3, mars 1940.

KING (F. G.).

Dispositif amélioré destiné à adapter le tube intra-trachéal aux appareils à circuit fermé avec absorption du CO^2 . — *Curr. Research., in An. a. An.*, 19, 4, juil.-août 1940.

LEIBOVICI (R.) et EURIN (M.).

Un appareil aisément réalisable d'anesthésie générale sous hyperpression. — *Presse Médicale*, 80-81, 16-19 oct. 1940.

MURPHY (J. E.) et LEECH (B. C.).

Chariot d'urgence pour l'anesthésie. — *Curr. Research., in An. a. An.*, 18, 6, nov.-déc. 1939.

VON SCHURER.

Le cardiotron, appareil permettant de mesurer la fréquence du pouls, la pression artérielle et la respiration pendant l'opération. — *Arch. f. klin. Chir.*, 189, 388.



L'ANESTHÉSIE

AU PROTOXYDE D'AZOTE



NE LÈSE NI LE FOIE
NI LES REINS
NI LES POUMONS



POUR TOUS RENSEIGNEMENTS
ET DÉMONSTRATIONS PRATIQUES
S'ADRESSER A LA

**COMPAGNIE FRANÇAISE DE
PRODUITS OXYGÉNÉS**

75, Quai d'Orsay, Paris 7°

Tél. : Invalides 44-30 à 37

R. C. Seine 53-861

MÉDICATIONS PRÉ-ANESTHÉSIQUES

BRUNEAU (J.).

La pré-anesthésie par l'association scopolamine-morphine-éphédrine. — *Thèse Paris, mars 1940.*

LOMBARI.

La pré-anesthésie par la Scopolamine-eucodal-éphétonine. — *Riv. di Chir.*, 6, 2, fév. 1940.

ROBBINS.

Médication pré-anesthésique. — *Arch. of Surg.*, 40, 6, juin 1940.

HYPNOTIQUES

ALBOT (G.), SICARD (A.) et MARQUIS (G.).

Pharmacoradiographie morphinique et compression dosée associées dans le diagnostic d'un cancer muqueux de la petite courbure. — *Presse Médicale*, 26, 350, 1945.

HENECKA (H.).

Recherches sur la synthèse de substances douées d'un pouvoir morphinique. — *Médecine et Chimie*, 3, 407, 1937.

KUSS et DESPLAS.

A propos des accidents mortels dus à l'injection de morphine-scopolamine. — *Acad. de Chir.*, 10-17 mai 1944.

LAPICQUE (L. et M.).

Action des narcotiques sur l'excitabilité chimique chez la grenouille (réflexe de Turck) ; véronal et chloral. — *C. R. Soc. Biol.*, 135, 244, 1941.

LÉVY (J.) et OLSZYCKA (L.).

Respiration des cellules du cerveau sous l'influence des hypnotiques: Influence de l'acidose. — *Ibid.*, 133, 370, 1940.

MASCRÉ, MAILLARD et LOISEAU.

Sur la recherche simultanée des barbituriques, du chloralose et du chloral dans l'urine et dans le sang. — *B. S. P.*, 47, 281, 1940.

MERCIER (F.) et DELPHAUT (J.).

Action de la morphine, de la codéine et de l'eucodal administrés par voie rachidienne, chez le chien chloralosé. — *C. R. Soc. Biol.*, 135, 1452, 1941.

MERCIER (F.) et MARGOLET (H.).

Sur le déterminisme de l'action dépressive des élixirs parégoriques sur l'intestin isolé. — *Ibid.*, 135, 1454, 1941.

L'ANESTHÉSIE RECTALE DE BASE
PAR LE

RECTANOL

LA PREMIÈRE PRÉPARATION FRANÇAISE
DE TRIBROMOÉTHANOL DANS L'HYDRATE D'AMYLÈNE

SUPPRESSION
DE L'ANGOISSE PRÉANESTHÉSIQUE
DES COMPLICATIONS PULMONAIRES
POSTOPÉRATOIRES ET DES VOMISSEMENTS
CALME DU RÉVEIL

Solution mère 1 cc. = 1 gr. Tribromoéthanol R. & C.
4 ampoules de 2 cc. = 1 anesthésie maxima
Flacon de 30 cc. = 5 anesthésies moyennes
A diluer à 2,5 % dans l'eau distillée à 37°

LABORATOIRES ROBERT & CARRIÈRE

A. TABART, Pharmacien
Docteur ès-sciences Physiques

1 et 1^{bis}, Avenue de Villars
PARIS (7^e) — INV. 20-60

NICOLLE (P.).

Effet protecteur des solutions isotoniques et hypertoniques de chlorure de sodium vis-à-vis de l'action apnéisante de la morphine sur le lapin uréthanisé. — *Ibid.*, 135, 201, 1941.

RÉGNIER (J.) et BAZIN (S.).

Mise en évidence de phénomène d'adaptation aux toxiques (actions toxiques potentielles) sur les cellules d'*Elodea canadensis* soumises à l'action des hypnotiques (chloral, uréthane, véronal). — *Ibid.*, 133, 648, 1940.

RÉGNIER (J.) et BAZIN (S.).

Phénomènes d'adaptation aux toxiques et perméabilité cellulaire ; étude de la plasmolyse des cellules des feuilles d'*elodea canadensis* en présence de diverses substances toxiques. — *Ibid.*, 133, 651, 1940.

ANESTHÉSIE DE FOND

VINAS URQUIZA.

La morphine intra-veineuse pour l'anesthésie crépusculaire. — *Rev. méd.-quir. de pat. fem.*, 8, 3, mars 1940.

WEINSTEIN (M. L.).

Le pentothal sodique rectal, nouveau procédé d'anesthésie de base et de pré-anesthésie pour la pratique chirurgicale. — *Curr. Research., in An. a. An.*, 18, 4, juil.-août 1939.

BARBITURIQUES

BATTERMAN (R.) et HIMMELSBACH (I.).

Le Demerol, nouvel anesthésique synthétique. — *J. A. M. A.*, 122, 222, 1943.

BEECHER, McDONOUGH et FORBES.

Similitude des effets de l'anesthésie par les barbituriques et de la section transversale de la moelle. — *J. Neurophysiol.*, 2, janv. 1939.

CHAVANY.

Traitement par la strychnine de l'empoisonnement aigu par les barbituriques (gardénal). — *Progrès Médical*, 70, 1-2, 10 janv. 1942.

CHRISTIE (R. V.).

Valeur analgésique de la péthidine, per os. — *Lancet*, 244, 294-295, 1943.

COSSA (P.).

Traitement du coma barbiturique par la strychnine et bases physiologiques de ce traitement. — *Presse Médicale*, 40, 53-54, 18-21 juin 1941.

PRÉ-ANESTHÉSIE ANALGÉSIE NARGÉNOL

A base de
CAMPHOSULPHONATES
DE DIHYDRO-OXYCODÉINONE
DE SCOPOLAMINE
D'ÉPHÉDRINE
DE SPARTÉINE

(Société d'Anesthésie et d'Analgesie. Séance du 4 Juillet 1939)

Ampoules de 2 cc. (en boîtes de 12 ou 50 ampoules)
pour injections sous-cutanées

MÉDICATION :

Préparatoire à toute anesthésie générale.
Complémentaire de l'anesthésie locale ou rachidienne.
Adjuvante d'une anesthésie superficielle.
Analgésique.

LABORATOIRES CLIN - COMAR & C^{ie}
20, rue des Fossés-Saint-Jacques — PARIS

GILLMAN.

La picrotoxine dans le traitement du coma barbiturique. — *Lancet*, 238, 6082, 30 mars 1940.

HANN.

A propos du dolosal. — *Soc. Sc. Méd. Clermont-Ferrand*, 25 fév. 1945 ; *Presse Médicale*, 17, 223, 1945.

HUBER.

Un cas de purpura par le Sedormid. — *J. A. M. A.*, 113, 8, 19 août 1939.

KOHN-RICHARDS (Richard) et GRIMES (Clyde).

Effets de certains barbituriques sur la réponse aux substances vaso-actives. — *Curr. Research., in An. a. An.*, 19, 1, janv.-fév. 1940.

LOVIBOND.

Picrotoxine dans le traitement de l'intoxication par les barbituriques. — *Lancet*, 237, 6053, 2 sept. 1939.

MOREAU.

Anesthésie générale du chien par les barbituriques. — *Thèse doct. vétérinaire*, Paris, 1938.

MOREAU.

Anesthésie générale du chien par l'étho-butyl-éthyl barbiturique (narcosol). — *Bull. Ac. Vétér. de France*, 413, juin 1938.

NICAUD, LAFFITTE, PERRIER et ARDOUIN.

Amaurose barbiturique. — *Soc. Méd. Hôp.*, 8-12, 1944.

OFFRET et ARDOUIN.

Amaurose barbiturique ; incidents évolutifs. — *Soc. d'Ophthalmol. Paris*, 21-10-1944.

PAGNIEZ (Ph.).

Traitement des intoxications barbituriques aiguës par la picrotoxine. — *Presse Médicale*, 5, 16 janvier 1940.

PLUMIER.

Mécanisme des modifications de la sécrétion urinaire du chien par la narcose au sel sodique de l'acide N. méthyléthylcyclohexényldiéthyl barbiturique. — *C. R. Soc. Biol.*, 135, 433, 1941.

THOMAS.

Contribution à l'étude du traitement du barbiturisme aigu. — *Thèse Nancy*, 1939.

VERHAEGHE et LORRIAUX.

Traitement des intoxications barbituriques par des injections intramusculaires et intra-veineuses répétées de doses élevées de cardiazol. — *Soc. Méd. du Nord*, 23-6-1944.

*Le Néalgyl Bottu
agit
sur toutes algies*

POSOLOGIE

**Comprimés à avaler sans
dissoudre**

2 comprimés d'emblée suivis d'un comprimé
d'heure en heure jusqu'à 8 par 24 heures
selon tolérance. — Ne jamais prendre le
Néalgyl pendant le travail de la digestion.

**LABORATOIRES BOTTU - 115 RUE N.-D. DES CHAMPS
PARIS-6°**

VOLPITTO.

Traitement de l'intoxication barbiturique aiguë. — *Curr. Research., in An. a. An.*, 18, 4, juil.-août 1939.

CHLORAL

COLLAS.

Essais d'anesthésie générale du chien au chloral citraté par voie endo-veineuse. — *Thèse doct. vétér., Paris, fév. 1942.*

MARCENAC.

Anesthésie générale du chien au chloral citraté par voie veineuse. — *Bull. Ac. Vétér. de France, fév. 1942.*

RENAULDON.

Anesthésie générale des bovidés au chloral citraté par voie veineuse. — *Recueil de Méd. Vétér., janv. 1942.*

CHLORALOSE

De GENNES, MAHOUDEAU et BRICAIRE.

Intoxication par le chloralose. — *Soc. Méd. des Hôp.*, 3-4-44.

DÉROBERT.

L'œdème aigu pulmonaire, au cours des intoxications par le chloralose. — *Soc. Méd. légale de France, 8-1-45.*

CHLOROFORME

CATHELIN.

La fidélité du chloroforme. — *Archives hospitalières*, 11, mai (B), 1939.

CHLORURE D'ÉTHYLE

PALMER.

A propos des narcoses au chlorure d'éthyle. — *Concours médical*, 63, 5, 2 fév. 1941.

CURARE

ADAMS.

Le curare comme adjuvant de la résolution musculaire sous anesthésie. — *S. Clin. North America*, 735-739, août 1945.

DELCAÏNE ROQUES

COCAÏNE ANEUPHORIQUE PAR
DOUBLE ISOMÉRISATION CHIMIQUE

(PROCÉDÉ BREVETÉ S. G. D. G., D. R. P. ET U. S. P.)

3 FOIS PLUS ACTIVE, 3 FOIS MOINS TOXIQUE
NON STUPÉFIANT, NON AU TABLEAU «B»

ANESTHÉSIE INSTANTANÉE,
PROFONDE, FAIBLE TOXICITÉ.

Anesthésie par infiltration : 0,5 %, 1 %, 2 %.

Anesthésie rachidienne : ampoules spéciales pour préparation
extemporanée.

Anesthésie par contact : 5 %, 10 % - Bonain à la Delcaïne.

Anesthésie par infiltration : locale ou tronculaire : solution
spéciale pour anesthésie buccale et laryngo-pharyngée
(Delcaïne «838») : hémostase spécialement étudiée.

(Ne contient pas d'adrénaline)

AUCUNE CONTRE-INDICATION CARDIAQUE

ÉTABLISSEMENTS ROQUES S. A.

36, Rue Sainte-Croix de la Bretonnerie, Paris-IV^e

GROSS (E. G.) et CULLEN (Stuart C.).

Action du curare sur les muscles lisses de l'intestin grêle et sur la pression sanguine. — *Anesthesiology*, 6, 3, 231-238, mai 1945.

WHITACRE (R. J.) et FISHER (A. J.).

Observations cliniques sur l'usage du curare en anesthésie. — *Ibid.*, 6, 2, 124-130, mars 1945.

CYCLOPROPANE

ALLEN (C. R.), HOEFELICH (E. A.), COOPER (B. M.) et SLOCUM (H. C.).

Influence du système nerveux autonome sur l'arythmie cardiaque spontanée au cours de l'anesthésie au cyclopropane. — *Anesthesiology*, 6, 3, 261-267, mai 1945.

AMIOT et LATTÈS.

L'anesthésie au cyclopropane. — *Rev. de Stomatol.*, 41, 5, mai 1939.

BOGAN (Joseph B.).

Le cyclopropane et autres agents anesthésiques dans 1.000 anesthésies et analgésies consécutives ; comparaison rapide des agents, des méthodes et de leurs résultats. — *Curr. Research., in An. a. An.*, 18, 4, juil.-août 1939.

BONHAM (Russel F.).

Anesthésie au cyclopropane du point de vue allergique. — *Ibid.*, 18, 5, sept.-oct. 1939.

DURAN Y GUERRERO.

L'anesthésie au cyclopropane en chirurgie gastrique. — *Thèse Paris*, 16 juillet 1941.

GRIFFITH (Harold R.).

Prophylaxie et traitement des complications pendant l'anesthésie au cyclopropane. — *Curr. Research., in An. a. An.*, 19, 3, mai-juin 1940.

LEBEAU.

Notes sur le cyclopropane. — *Jal. Hôtel-Dieu Montréal*, 9, 1, janv.-fév. 1940.

PINKERTON.

Anesthésie au cyclopropane ; notes sur 200 cas. — *Glasgow Med. Jal.*, 133, 2, fév. 1940.

ROBBINS (Benjamin H.) et BAXTER (James H.).

Relations entre la médication pré-anesthésique et le développement d'irrégularités cardiaques chez le chien pendant l'anesthésie au cyclopropane. — *Curr. Research., in An. a. An.*, 19, 4, juil.-août 1940.

PRODUITS DUNA

Narcose de base

DUNA-13



Anesthésie locale

DUNA-CAÏNE



Analgésie pré-opératoire

DUNA-PHORINE RAPIDE



Analgésie post-opératoire

DUNA-PHORINE LENTE

Littérature sur demande

LES LABORATOIRES BRUNEAU & C^{IE}

Docteurs en pharmacie

17, RUE DE BERRI - PARIS

ROBBINS, BAXTER Jr. et FITZHUGH.

Etude sur le cyclopropane ; emploi des barbituriques pour prévenir les irrégularités du cœur dans l'anesthésie au cyclopropane-morphine. — *Ann. of Surg.*, 110, 1, juil. 1939.

SABOURIN et BLANQUINE.

L'anesthésie au cyclopropane. — *Arch. Hospital.*, 11, mai (B), 1939.

TROUP.

L'emploi du cyclopropane. — *Med. Jnl. of Australia*, 28, 5, 29 juil. 1939.

ÉTHÉR

BAUMANN.

300 narcoses avec l'appareil de Tiegel-Draeger, narcose à l'éther chauffé. — *Helvet. med. acta*, 6, 6, 1939-1940.

GISSELSOON (Lennart) et LINDGREN (Gunnar).

Contribution à l'étude de l'importance des impuretés de l'éther utilisé pour la narcose. — *Acta chir. Scandinav.*, 68, 1-2, 16 oct. 1939.

HEVIA (Luis).

L'éther est le meilleur anesthésique dans la chirurgie ordinaire des tropiques. — *Curr. Research., in An. a. An.*, 18, 5, sep.-oct. 1939.

KOONTZ (Amos R.) et SHACKELFORD (Richard T.).

Les effets de l'anesthésie à l'éther sur l'anaphylaxie. — *Ibid.*, 19, 4, juil.-août 1940.

PHATAK (N. M.).

Métabolisme des hydrates de carbone et anesthésie à l'éther. — *Ibid.*, 19, 1, janv.-fév. 1940.

REDIGER, CHENOWETH et GOLD.

Emploi de l'éther stocké en anesthésie chirurgicale. Stabilité de l'éther dans les récipients métalliques fermés par un bouchon de liège. — *J. A. M. A.*, 114, 15, 13 avril 1940.

ÉTHÉR DIVINYLIQUE. VINÉTHÈNE

CARTIN (Samuel).

Anesthésie au vinéthène en dentisterie et en chirurgie buccale. — *Curr. Research., in An. et An.*, 18, 6, nov.-déc. 1939.

ELAM.

Anesthésie au vinéthène en pratique générale. — *Lancet*, 237, 6065, 25 nov. 1939.

Anesthésie
par voie endo-veineuse

ANESTHÉSIE DE BASE

3 à 9 cc.

ANESTHÉSIE EXPÉRIMENTALE

1/4 à 1/2 cc. par kg de poids vif

Numal "Roche"

AMPOULES DE 3 cc. - CHAQUE CENT. CUBE = 0,10
ACIDE ALLYLISOPROPYLBARBITURIQUE
BOITE DE 3 AMPOULES

PRODUITS

F. HOFFMANN-LA ROCHE
ET C^e

10 Rue Crillon Paris 4^e

ANESTHÉSIE ANALGÉSIE

RÉDACTEUR EN CHEF
ROBERT MONOD

SECRÉTAIRE DE RÉDACTION
GEORGES JACQUOT

RÉDACTION
ET ADMINISTRATION
120, B^d ST-GERMAIN - PARIS

ABONNEMENTS CHEZ MASSON & C^{ie} - 120, B^d ST-GERMAIN
CHÈQUES POSTAUX PARIS 599

Prix pour 1947 : FRANCE : 700 FR. - ÉTRANGER : 800 FR.
Prix pour 1948 : FRANCE : 1.300 FR. - ÉTRANGER : 1.500 FR.
PARAIT 4 FOIS PAR AN

SOMMAIRE

La ranimation en chirurgie. Traitement physiologique de la syncope,
par **Michel J. André** 129

L'anesthésie épidurale sacro-coccygienne dans la pratique obstétricale,
par **Henri Dieudonné** 166

Anesthésie du nerf maxillaire supérieur par la voie sus-zygomato-malaire,
par **Marcel Rochette** 183

SOCIÉTÉ D'ÉTUDES SUR L'ANESTHÉSIE ET L'ANALGÉSIE

Séance du 24 octobre 1946

Anesthésiques généraux et sulfamides,
par **G. Jacquot** 186

Discussion : M. Kern.

Les anesthésies par réfrigération,
par **J. Bréhant** 189

La narcose par les anesthésiques indifférents,
par **Pierre Gavaudan** 193

Intubation intra-trachéale,
par **Marc Maroger** 215
Discussion : MM. Lavoine, Thalheimer, Simon, Kern.

SYNDICAT DES MÉDECINS-ANESTHÉSISTES FRANÇAIS

Séance du 17 novembre 1946..... 223

Réflexions sur l'anesthésie en Angleterre,
par **M^{me} Mathey, M^{lle} Anglès et M. Boureau** 224

LIVRES NOUVEAUX..... 236

ANALYSES..... 240

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE .. XXXI

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

EUNARCON

JORNS.

Préparation à la narcose par l'eunarcon. — *Zbl. f. Chir.*, **67**, 12, 23 mars 1940.

LABOMBARDA.

Clinique de l'anesthésie intra-veineuse à l'eunarcon. — *Policlinico (sez. chir.)*, **46**, 8, 15 août 1939.

PONTONNIER, ESTRADÉ et BILLOT.

Anesthésie à l'eunarcon. — *Soc. Obstét. et Gynéc., Toulouse, in Bull. Soc. Gynéc. et Obstét., Paris*, **28**, 7, juil. 1939.

SCRUFARI.

Influence de la narcose intra-veineuse à l'eunarcon sur la vitesse de sédimentation globulaire. — *Minerva méd.*, **31**, 17, 28 avril 1940.

ÉTHYLÈNE

GUTHRIE et WOODHOUSE.

Facteurs de sécurité dans l'anesthésie à l'éthylène. — *J. A. M. A.*, **114**, 19, 11 mai 1940.

ÉVIPAN

FRANKEL.

Emploi de l'évipan dans un cas d'amnésie. — *Brit. M. J.*, 4122, 6 janv. 1940.

FULCRAND.

L'évipan en gynécologie. — *Thèse Marseille*, nov. 1939.

HOFMANN.

La narcose à l'évipan sodique intra-veineuse, fractionnée, progressive. — *Zbl. f. Chir.*, **66**, 20, 20 mai 1939.



ANESTHÉSIE
GÉNÉRALE
PAR
VOIE VEINEUSE

NESDONAL

ANESTHÉSIQUE 245 R.P.

Sel de sodium de l'acide-5-éthyl-5(1-méthyl-butyl)-thiobarbiturique



SOMMEIL

paisible et régulier

RÉVEIL

facile et agréable

AMPOULES DOSÉES A 0,50 ET 1g (BOÎTES DE 1)

ODETTE
ZÉAU

SOCIÉTÉ PARISIENNE

**POULENC
FRÈRES**



D'EXPANSION CHIMIQUE

**USINES
DU RHÔNE**

21, RUE JEAN GOUJON · PARIS 8^e

LAQUIÈRE.

Sur 2.879 cas d'anesthésie générale à l'évipan. — *Ann. médico-chir.*, **4**, 1, janv. 1939.

PARINI.

1.429 narcoses à l'évipan sodique. — *Arch. Ital. di Chir.*, **56**, 2, avr. 1939.

SANDOZ.

Pratique de la narcose à l'évipan. — *Zbl. f. Chir.*, **66**, 30, 29 juil., 1939.

NARCONUMAL

MAYER (L.).

Les narcoses intra-veineuses par l'allyl-isopropyl-n-méthyl barbiturate de Na.
— *Ac. de Chir.*, 6 déc. 1939.

PENTOTHAL

ADAMS (R. Charles).

Appareil pour administrer le pentothal. — *Anesthesiol.*, **6**, 2, 191-195, mars 1945.

ADAMS (R. Charles).

Principes de l'anesthésie intra-veineuse au pentothal sodique. — *S. Clin. North. Amer.*, août 1945.

ADAMS (R. Ch.), LUNDY (J. S.) et SELDON (Th. H.).

Dix années d'anesthésie intra-veineuse au pentothal ; évaluation de son passé, de son présent et de son avenir. — *Anesthesiol.*, **6**, 3, 239-245, mai 1945.

CARRAWAY (B. M.).

Le pentothal sodique avec oxygène par voie nasale : 3.810 cas consécutifs. — *Curr. Research., in An. a. An.*, **18**, 5, sept.-oct. 1939.

COPPER (Maurice (P.).

Utilisation du pentothal sodique intra-veineux pour l'anesthésie en laryngoscopie, bronchoscopie et œsophagoscopie. — *Ibid.*, **18**, 4, juil.-août 1939.

MANN (Shelton).

Une méthode d'administration du pentothal. — *Anesthesiol.*, **6**, 3, 279-283, mai 1945.

REYNOLDS (Chapman).

Les dangers de l'anesthésie prolongée au pentothal sodique, du point de vue pharmacologique. — *Curr. Research., in An. a. An.*, **18**, 5, sept.-oct. 1939.

le mélange
de schleich
le Gomenol

ASSOCIENT LEURS
PROPRIÉTÉS DANS

LE
BALSOFORME

MÉLANGE BALSAMIQUE DU DOCTEUR SIAUVE-EVAUSY

**POUR L'ANESTHÉSIE
GÉNÉRALE**

Ampoules brevetées de 60grs

S'emploie avec l'appareil du Prof: Ombredanne

SPECIA SOCIÉTÉ PARISIENNE
D'EXPANSION CHIMIQUE
MARQUES POULENC FRÈRES & USINES DU RHÔNE
21, RUE JEAN GOUJON PARIS

DETT
EAU

RUTH, TOWELL, MILLIGAN et CHARLEROY.

Popularité croissante de l'anesthésie au pentothal sodique est-elle justifiée ?
— *J. A. M. A.*, 113, 21, 18 nov. 1939.

TREMPE et PAQUET.

Anesthésie intra-veineuse au pentothal. — *Laval Médical*, 4, 9, nov. 1939.

ZUCKERMANN.

Anesthésie générale par le pentothal sodique intra-veineux. — *Revista Mexicana di Cir., Ginecol. y Cancer*, 7, 1, nov. 1939.

PROTOXYDE D'AZOTE

CHEVASSU.

Analgesie par le mélange protoxyde-air lors des pansements douloureux des grands blessés. — *Ac. de Chir.*, 6 sept. 1939.

CHRISTIANSEN (George W.) et Mc CARTHY (K. C.).

Anesthésie au protoxyde-oxygène pour la chirurgie buccale. — *Curr. Research.*, in *An. a. An.*, 19, 4, juil.-août 1940.

HYDE (William H.).

Principes fondamentaux de l'anesthésie au protoxyde-oxygène. — *Ibid.*, 19, 3, mai-juin 1940

MURPHY.

Anesthésie et anoxémie dans leurs rapports avec le protoxyde d'azote. — *Surg. Gynec. Obst.*, 70, 4, avril 1940.

SONÉRYL

SLOT (Gerald M.).

Empoisonnement par barbiturique (sonéryl). Une observation montrant la valeur du traitement par la picrotoxine. — *Brit. M. J.*, 4142, 25 mai 1940.

TRIBROMÉTHANOL

BOYD.

Le sulfate de benzédrine : son utilisation pour l'interruption de l'anesthésie à l'avertine. — *Brit. M. J.*, 4139, 4 mai 1940.

DERRA et KORTH.

Influence de la respiration de CO² sur les échanges gazeux du sang au cours de la narcose à l'avertine. — *Bruns' Beitr. z. klin. Chir.*, 171, 1, 15 avr. 1940.



Dans les syncopes anesthésiques, le choc opératoire
le collapsus hémorragique, le choc obstétrical

PRESSYL

ASSOCIATION DE CAMPHRAMINE ET DE PRESSÉDRINE

SOUTIENT LE CŒUR & LA PRESSION PENDANT PLUSIEURS HEURES

ÉTAT DE MORT APPARENTE : INJECTION INTRACARDIAQUE ≡ SYNCOPES, CHOC, COLLAPUS : INJECTION INTRA-
VEINEUSE SUIVIE D'UNE INJECTION SOUS-CUTANÉE TOUTES LES 3 A 4 HEURES ≡ MALADES FATIGUÉS, CHOQUÉS :
UNE INJECTION SOUS-CUTANÉE TOUTES LES 6 HEURES ≡ CONVALESCENCES : 3 A 5 COMPRIMÉS PAR JOUR.



Laboratoires Chevreton-Lematte, L. LEMATTE & G. BOINOT, 52, Rue La Bruyère - PARIS

MASMONTEIL.

A propos de 2.500 anesthésies rectales au tribométhanol. — *Soc. des Chirurg. de Paris*, 16 mai 1941.

PANGMAN (Wm. John).

Point de vue du chirurgien sur l'avertine, anesthésie de base. — *Curr. Research., in An. a. An.*, 18, 5, sept.-oct. 1939.

TRICHLORÉTHANOL

CASE (Evelyn Hart).

Trichlororéthanol : expérimentation chez l'animal. — *Curr. Research., in An. a. An.*, 19, 4, juillet-août 1940.

MARCOTTE (R. J.) et LIVINGSTONE (H. M.).

Nouvelles recherches de laboratoire sur le trichloréthanol. — *Ibid.*, 19, 2, mars-avr. 1940.

ANESTHÉSIE ÉLECTRIQUE

BOUNES, BUGNARD, FISCHGOLD et MARQUES.

La galvano-narcose du poisson. — *Soc. Fr. d'électrothér. et de radiol.*, 28 nov. 1944.

ANESTHÉSQUES LOCAUX

BAZIN (S.).

Dosage de l'ion citrique dans le citrate de para-aminobenzoyldiéthylamino-éthanol. — *Ann. Pharm. Franc.*, 2, 14, 1944.

BEUTNER.

Etudes sur la détoxication de la procaine (novocaïne). — *Curr. Research., in An. a. An.*, 19, 3, mai-juin 1940.

BENDA et GALBY.

Action de la novocaïne intra-veineuse sur les cavernes inertes ou ballonnées. — *Soc. d'études scient. sur la tuberculose*, 8 déc. 1945.

BOULET, CHARDONNEAU, RODIER, VALAT et CABANETTE.

La novocaïne intra-veineuse dans les dyspnées cardiaques. — *Soc. Sc. méd. et biol. de Montpellier*, janv. 1944.

CHAUCHARD (A. et B.) et CHAUCHARD (P.).

Cocaïne et excitabilité du cortex cérébral. — *C. R. Soc. Biol.*, 136, 492, 1942.

CUNY (L.) et QUVY (D.).

Sur l'action vaso-motrice de la novocaïne et la synergie adrénaline-novocaïne. — *Ibid.*, 137, 754, 1943.

ANALGÉSIE GÉNÉRALE
COMPLÉMENTAIRE DE
L'ANESTHÉSIE LOCALE

PHLÉBAFINE

Association de
MORPHINE, NARCOTINE, SCOPOLAMINE, ÉPHÉDRINE

La PHLÉBAFINE permet au chirurgien d'opérer dans le calme et de faire bénéficier des avantages de l'anesthésie locale les malades particulièrement sensibles ou timorés.

Cette technique dispense dans la presque totalité des cas de l'injection classique de morphine le soir de l'opération.

Echantillons et littérature sur demande

Société Industrielle de Thérapeutique Scientifique Appliquée

Dépôt pour PARIS
127, Boul. Saint-Michel
PARIS (V*)

Téléph. : Odéon 22-01

Docteur Pierre ROLLAND

Ancien Chef de Laboratoire
à la Faculté de Médecine de Paris
Lauréat de l'Académie
et de la Faculté de Médecine

Usine et Laboratoires
de Recherches

ASNIÈRES (Seine)
R.C. Seine 217.775 B

DEGOS et CHOUBRAC.

Injection intra-fémorale de novocaïne dans l'œdème trophique. — *Soc. franç. de dermatol. et syphyl.*, 11 nov. 1943.

DELL (P.).

Influence de la cocaïne sur la respiration de double vagotomie chez le chien. — *C. R. Soc. Biol.*, 137, 473, 1943.

DELL (P.).

Modifications de l'excitabilité réflexe du centre respiratoire par la cocaïne. — *Ibid.*, 137, 474, 1943.

DELL (P.).

Action de la cocaïne sur la respiration de double vagotomie chez le chien dé-cérébré. — *Ibid.*, 137, 484, 1943.

DONAGGIO (A.).

Le passage de l'action locale des anesthésiques, de la réversibilité à l'irréversibilité. — *Bolletino Sc. Mediche*, 111, 5, sept. 1939.

DUMONT (L.).

Action de la tutocaïne sur l'hypertension artérielle du chien en ischémie rénale aiguë. — *C. R. Soc. Biol.*, 138, 1039, 1944.

DUMONT (L.).

Action de la cocaïne sur l'hypertension artérielle du chien en ischémie rénale aiguë et chronique. — *Ibid.*, 138, 1040, 1944.

FIEYRE (A.).

Contribution à l'étude du passage de solutions anesthésiques locales à travers les membranes inertes. Influence de l'acide qui salifie les bases alcaloïdiques. — *Thèse doct. pharm.*, Paris, 1940.

FOURAULT (L.).

Contribution à l'étude des modifications du pouvoir anesthésique des solutions de chlorhydrate de para-aminobenzoyldiéthylaminoéthanol sous l'influence de la stérilisation et de la conservation. — *Thèse doct. pharm.*, Paris, 1941.

GILLET (A. J.).

Action pharmacodynamique variable des sels d'alcaloïdes suivant la nature de l'acide salifiant. Application aux anesthésiques locaux et à la morphine. — *Thèse doct. méd.*, Paris, 1941.

GRANJON.

Quelques résultats paradoxaux d'infiltration syncainique locale. — *Soc. Chir. Marseille*, 31 janv. 1944.

SUPPOSEDOL

SUPPOSITOIRES
(NE FIGURENT PAS AU TABLEAU B)

SEDOL

AMPOULES
(TABLEAU B)

PEROSEDOL

COMPRIMÉS
(TABLEAU B)

*le Sédol remplace
la morphine*



98, R. DE SÈVRES, PARIS-7°

SÉCUR 13-10 ET LA SUITE

HAZARD (R.).

Chlorhydrate de para-aminobenzoyldiéthylaminoéthanol (novocaïne) inhibiteur des actions parasympathomimétiques de la nicotine sur le cœur, la pression et l'intestin. — *C. R. Soc. Biol.*, 136, 459, 1942.

HAZARD (R.) et CHEYMOL (J.).

Chlorhydrate de para-aminobenzoyldiéthylaminoéthanol (novocaïne) et acétylcholine. — *Ibid.*, 137, 280, 1943.

HAZARD (R.).

Inhibition par le chlorhydrate de para-aminobenzoyldiéthylaminoéthanol (novocaïne) de l'apnée acétylcholinique chez le lapin. — *Ibid.*, 137, 657, 1943.

HAZARD (R.) et CORTEGGIANI (E.).

Action du chlorhydrate de para-aminobenzoyldiéthylaminoéthanol (novocaïne) sur l'hyperglycémie nicotinique. — *Ibid.*, 136, 738, 1942.

HAZARD (R.) et CORTEGGIANI (E.).

Inhibition par le chlorhydrate de para-aminobenzoyldiéthylaminoéthanol (novocaïne) de l'hyperadrénalinémie asphyxique. — *Ibid.*, 137, 157, 1943.

HAZARD (R.) et CORTEGGIANI (E.).

Action spasmodique du chlorhydrate de para-aminobenzoyldiéthylaminoéthanol (novocaïne) sur le poumon isolé de cobaye. — *Ibid.*, 137, 688, 1943.

HAZARD (R.) et CORTEGGIANI (E.).

Le chlorhydrate de para-aminobenzoyldiéthylaminoéthanol (novocaïne) antagoniste de la lobéline. — *Ibid.*, 138, 42, 1944.

HAZARD (R.), CORTEGGIANI (E.) et CHEYMOL (J.).

Empêchement par le chlorhydrate de para-aminobenzoyldiéthylaminoéthanol (novocaïne) et par l'atropine de l'apnée acétylcholinique chez le chien. — *Ibid.*, 138, 78, 1944.

HAZARD (R.), CORTEGGIANI (E.) et CHEYMOL (J.).

Détermination approchée du titre des solutions diluées de novocaïne basée sur l'empêchement passager des effets de l'acétylcholine sur le cœur du chien. — *Ibid.*, 138, 262, 1944.

HAZARD (R.), CORTEGGIANI (E.) et CHEYMOL (J.).

Différenciation par la novocaïne des effets dépresseurs de l'ésérine sur le cœur et de son action sensibilisante à l'acétylcholine. — *Ac. des Sciences*, 23 avr. 1945.

HAZARD (R.) et LEVIN (A.).

Action comparée, sur la chronaxie du muscle strié, du para-aminobenzoyldiéthylaminoéthanol et de quelques-uns de ses dérivés. — *Ac. de Méd.*, 12 juillet 1943.



L'ANESTHÉSIE

AU PROTOXYDE D'AZOTE



NE LÈSE NI LE FOIE
NI LES REINS
NI LES POUMONS



POUR TOUS RENSEIGNEMENTS
ET DÉMONSTRATIONS PRATIQUES
S'ADRESSER A LA

**COMPAGNIE FRANÇAISE DE
PRODUITS OXYGÉNÉS**

75, Quai d'Orsay, Paris 7°

Tél. : Invalides 44-30 à 37

R. C. Seine 53-861

L'ANESTHÉSIE RECTALE DE BASE
PAR LE

RECTANOL

LA PREMIÈRE PRÉPARATION FRANÇAISE
DE TRIBROMOÉTHANOL DANS L'HYDRATE D'AMYLÈNE

SUPPRESSION
DE L'ANGOISSE PRÉANESTHÉSIQUE
DES COMPLICATIONS PULMONAIRES
POSTOPÉRATOIRES ET DES VOMISSEMENTS
CALME DU RÉVEIL

Solution mère 1 cc. = 1 gr. Tribromoéthanol R. & C.
{ 4 ampoules de 2 cc. = 1 anesthésie maxima
{ Flacon de 30 cc. = 5 anesthésies moyennes
A diluer à 2,5 % dans l'eau distillée à 37°

LABORATOIRES ROBERT & CARRIÈRE

A. TABART, Pharmacien
Docteur ès-sciences Physiques

1 et 1^{bis}, Avenue de Villars
PARIS (7^e) — INV. 20-60

PRÉ-ANESTHÉSIE
ANALGÉSIE
NARGÉNOL

A base de
CAMPHOSULPHONATES
DE DIHYDRO-OXYCODÉINONE
DE SCOPOLAMINE
D'ÉPHÉDRINE
DE SPARTÉINE

(Société d'Anesthésie et d'Analgésie. Séance du 4 Juillet 1939)

Ampoules de 2 cc. (en boîtes de 12 ou 50 ampoules)
pour injections sous-cutanées

MÉDICATION :

Préparatoire à toute anesthésie générale.
Complémentaire de l'anesthésie locale ou rachidienne.
Adjuvante d'une anesthésie superficielle.
Analgésique.

LABORATOIRES CLIN - COMAR & C^{ie}
20, rue des Fossés-Saint-Jacques — PARIS

PRODUITS DUNA

Narcose de base

DUNA-13



Anesthésie locale

DUNA-CAÏNE



Analgésie pré-opératoire

DUNA-PHORINE RAPIDE



Analgésie post-opératoire

DUNA-PHORINE LENTE

Littérature sur demande

LES LABORATOIRES BRUNEAU & C^{IE}

Docteurs en pharmacie

17, RUE DE BERRI - PARIS

**Anesthésie générale
par voie intraveineuse**

NARCONUMAL

“ ROCHE ”

Acide 1-méthyl-5,5 allylisopropylbarbiturique

**En ampoules sèches de 1 gr.
pour solution extemporanée**

PRODUITS “ ROCHE ” S. A. 10, Rue Crillon - PARIS 4^{ème}

ODETTE
28 AU



Dans toutes
**LES GRANDES
SPASMALGIES**

Dolosal

Chlorhydrate de l'ester éthylique de l'acide 1 méthyl-4 phényl-pipéridine-4-carbonique

**TOUTES LES INDICATIONS
DES ALCALOÏDES DE L'OPIUM**

COLIQUES HÉPATIQUES & NÉPHRÉTIQUES

ALGIES VISCÉRALES

SPASMALGIES POST-OPÉRATOIRES

ANALGÉSIE OBSTÉTRICALE

TOUX SPASMODIQUE

MYALGIES & NÉVRITES

TABLEAU B

— PRÉSENTATIONS —
Comprimés dosés à 0,025 (TUBES DE 20)
Ampoules de 2^{me} dosées à 0,01 (BOUTES DE 5)
— POSOLOGIE —
2 à 6 comprimés ou
1 à 3 ampoules par 24 heures

SOCIÉTÉ PARISIENNE D'EXPANSION CHIMIQUE SPECIA S.A. MARQUES POULENC FRÈRES ET USINES DU RHÔNE
21, RUE JEAN GOUJON - PARIS-8^e

Un succédané
du **PLASMA**
SANGUIN

SUBTOSAN

SOLUTION DE POLYVINYLPYRROLIDONE

permet de différer ou de remplacer
la TRANSFUSION

DANS TOUS LES ÉTATS
PATHOLOGIQUES
PROVOQUANT UNE
DIMINUTION DE
LA MASSE LIQUIDE
DU SANG

HÉMORRAGIES
ÉTATS DE CHOC
BRÛLURES
ATHREPSIE
CACHEXIE

*Ampoules stériles de 500 cm.³
Injections goutte à goutte intraveineuses*

ODETTE
ZÉAU

— SOCIÉTÉ PARISIENNE D'EXPANSION CHIMIQUE —
— 21, RUE JEAN GOUJON - PARIS-8^e —



MARQUES POULEIX FRÈRES ET USINES DU RHÔNE —
— TÉLÉPHONE : BALZAC : 22-94 —

ANESTHÉSIE ANALGÉSIE

RÉDACTEUR EN CHEF
ROBERT MONOD

SECRÉTAIRE DE RÉDACTION
GEORGES JACQUOT

RÉDACTION
ET ADMINISTRATION
120, B^d ST-GERMAIN - PARIS

ABONNEMENTS CHEZ MASSON & C^{ie} - 120, B^d ST-GERMAIN
CHÈQUES POSTAUX PARIS 599

Prix : FRANCE : 1.800 FR.

ÉTRANGER : S 7.75

(Également payables au cours officiel dans les autres monnaies)

PARAIT 4 FOIS PAR AN

SOMMAIRE

Action analgésique. — Caractérisation. — Détermination quantitative,	
par M^{me} L. Buchel et M^{lle} Jeanne Levy	257
L'anesthésie aux États-Unis, vue par un chirurgien,	
par Robert Lion	275
Anesthésie intraveineuse au Kémithal sodique,	
par G. Jacquot, M. Roux et P. Huguenard	279

SOCIÉTÉ D'ÉTUDES SUR L'ANESTHÉSIE ET L'ANALGÉSIE

Assemblée générale du 16 janvier 1947

Allocution du Président	287
Élections	288

Assemblée générale du 15 janvier 1948

Allocution du Président	290
Élections	292

Assemblée générale du 13 janvier 1949

Élections	294
-----------	-----

Séance du 16 janvier 1947

Le Subtosan hypertonique prolonge, chez la souris, la durée de l'anesthésie intraveineuse à l'Évipan,	
par A. Quevauviller	296
Renforcement ou diminution de l'anesthésie locale et calcémie. Étude de l'atophan et ses isologues thiophéniques,	
par A. Quevauviller	300

Séance du 26 juin 1947

Allocution du Président	309
Toxicité et action antispasmodique comparées de quelques dérivés de la papavérine,	

par **A. Quevauviller** 310

Discussion : MM. Marcenac et Robert Monod.

Anesthésiques locaux et sulfamides. Empêchement par le 1162 F. de l'action de la novocaïne,

par **René Hazard** 32

Discussion : MM. Marcenac, Amiot, Robert Monod, Thalheimer, P. Moulouquet, Basset et Baumann.

Anesthésie-retard au Pentothal-Subtosan,

par **Marcel Roux, G. Jacquot et P. Huguenard** 331

Discussion : MM. Quevauviller, Kern, Amiot, Boureau, Robert Monod, Thalheimer et Baumann.

Un nouveau curarisant de synthèse : l' α -5-d hydroxy- γ (2-méthylphénoxy) propane (Relaxar),

par **J. Boureau** 350

Discussion : MM. Basset, Amiot, A. Bloch, P. Moulouquet, Robert Monod et Tournay.

SYNDICAT DES MÉDECINS-ANESTHÉSISTES FRANÇAIS

Séances du 26 février,
30 avril, et 9 juillet 1947. 360

ANALYSES. 365

TABLE DES MATIÈRES DU TOME VI
INFORMATIONS.

INFORMATIONS

ANNÉE SCOLAIRE 1949-1950

CHAIRE DE TECHNIQUE CHIRURGICALE

Professeur : M. P. MOULONGUET

DIPLOME D'ANESTHÉSIOLOGIE

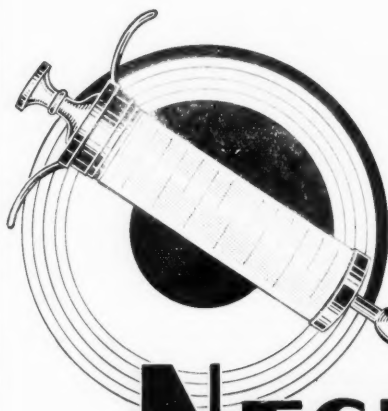
PROGRAMME DU COURS

1. État actuel de l'anesthésie et de la réanimation ..	3	novembre	Pr MOULONGUET.
2. La respiration : physiologie générale ; phénomènes mécaniques	4	—	M. PARROT.
3. — : phénomènes chimiques	7	—	M. PARROT.
4. La circulation. Physiologie générale	8	—	M. PARROT.
5. Le cœur.....	9	—	M. PARROT.
6. Régulation nerveuse et humorale de la respiration. Rôle du CO ²	10	—	M. PARROT.
7. Effets généraux des anesthésiques volatils. Leur ré- partition dans l'organisme.....	14	—	M ^{lle} DELAHAYE.
8. <i>Suite</i> : leurs actions particulières.....	15	—	M ^{lle} DELAHAYE.
9. Physiopathologie de l'anoxémie	16	—	M. STRUMZA.
10. Appréciation théorique et pratique de la sensibilité anesthésique. Vagotonie. Métabolisme basal	17	—	M. N.
11. Pharmacologie et pharmacodynamie des anesthé- siques généraux	18	—	M. AMIOT.
12. Pharmacologie des substances préanesthésiques. Leur influence sur l'action des anesthésiques	21	—	M. AMIOT.
13. Stades de l'anesthésie générale. Leur observation pratique	22	—	M ^{lle} DELAHAYE.

14. Principes et démonstration des appareils : circuit ouvert, demi-ouvert, fermé	23	novembre	Pr MOULONGUET.
15. <i>Suite</i>	24	—	Pr MOULONGUET.
16. Anesthésie à l'éther	25	—	M. BOUREAU.
17. Anesthésie au chloroforme	28	—	M. BOUREAU.
18. Anesthésie au protoxyde d'azote.....	29	—	M. AMIOT.
19. Anesthésie au cyclopropane	30	—	M. AMIOT.
20. Prémédications. Leur adaptation à l'anesthésie projetée		1 ^{er} décembre	M ^{lle} DELAHAYE.
21. Pharmacodynamie et physiologie des anesthésiques intraveineux.....	2	—	M. AMIOT.
22. Anesthésie intraveineuse de départ.....	5	—	M. KERN.
23. Anesthésie intraveineuse brève. Anesthésie intraveineuse prolongée	6	—	M. KERN.
24. Théorie de la curarisation. Les substances curarisantes de synthèse	7	—	M. KERN.
25. La pratique de la curarisation.....	8	—	M. KERN.
26. Anatomie et physiologie des voies aériennes	9	—	M. BOUCHE.
27. Intubation trachéale. Techniques. Démonstrations du matériel	12	—	M. MAROGER.
28. Indications de l'intubation trachéale. Baronarcose. Respiration contrôlée. Bronchoaspiration.....	13	—	M. MAROGER.
29. Pharmacodynamie des anesthésiques locaux.....	14	—	M. AMIOT.
30. Les anesthésies locale, tronculaire et régionale. Méthode de Crile. Les accidents de l'anesthésie loco-régionale	15	—	Pr MOULONGUET.
31. L'anesthésie épi- et para-durale. Les anesthésies radiculaires	16	—	Pr MOULONGUET.
32. La rachi-anesthésie : physiopathologie.....	3	janvier	M ^{me} du BOUCHET.
33. — : les techniques hyperbares	4	—	M ^{me} du BOUCHET.
34. — : les techniques hypobares	5	—	M ^{me} du BOUCHET.
35. — : les accidents.....	6	—	M ^{me} du BOUCHET.
36. Anesthésie intra-rectale	9	—	M. JACQUOT.
Anesthésie par réfrigération			M. BAUMANN.
37. Oxygénation per- et post-opératoire. Révision des notions physiologiques et pathologiques sur O ₂ ..	10	—	M ^{lle} BOCHET.
38. Théories de l'anesthésie	11	—	M. AMIOT.
39. Incidents au cours de l'anesthésie générale par inhalation.....	12	—	M ^{lle} DELAHAYE.
40. Accidents au cours de l'anesthésie par inhalation..	13	—	M ^{lle} DELAHAYE.
41. Les complications pulmonaires après les anesthésies.	16	—	M. N.
42. <i>Suite</i> . Autres complications post-anesthésiques	17	—	M. N.
43. Anesthésie en obstétrique. L'analgésie dans l'accouchement eutocique, ses conséquences sur le mécanisme de l'accouchement et sur l'état de l'enfant.	18	—	Pr MAYER.
44. La mort apparente du nouveau-né. Sa prophylaxie, son traitement	19	—	Pr MAYER.

45. L'anesthésie obstétricale et la réanimation au cours des accouchements dystociques et opératoires...	20	janvier	P ^r MAYER.
46. Qu'est-ce que la réanimation ? Réanimation circulatoire et respiratoire	23	—	M. LEBRIGAND.
47. Anatomie et physiologie du système vaso-moteur..	24	—	M. PARROT.
48. Pathogénie du choc opératoire. Historique.....	25	—	M. LEBRIGAND.
49. Conceptions actuelles du choc.....	26	—	M. LEBRIGAND.
50. La transfusion. Théorie générale	27	—	M. ANDRÉ.
51. Suite : Groupes sanguins	30	—	M. ANDRÉ.
52. Facteur rhésus. Banques de sang.....	31	—	M. ANDRÉ.
53. Pharmacodynamie des agents analeptiques et autres, non narcotiques	1 ^{er}	février	M. AMIOT.
54. Les traitements préventifs du choc opératoire. Les perfusions, les sérums.....	2	—	M. LEBRIGAND.
55. Les autres traitements du choc..... L'anesthésie chez les choqués par traumatisme...	3	—	M. LEBRIGAND. M. BAUMANN.
56. Respiration artificielle : manuelle et instrumentale..	6	—	M ^{lle} BOCHET.
57. Rappel des notions physiques et chimiques sur les solutions	7	—	M. N.
58. L'équilibre électrolytique du plasma et des liquides extra-cellulaires	8	—	M. LEBRIGAND.
59. Métabolisme de l'eau dans les suites opératoires ..	9	—	M. LEBRIGAND.
60. L'équilibre acide-base	10	—	M. LEBRIGAND.
61. Importance de la protidémie en chirurgie	11	—	M. LEBRIGAND.
62. Rôle du médecin anesthésiologiste dans la préparation et la surveillance post-opératoire en chirurgie abdominale standard	14	—	M. BAUMANN.
63. — d ^o — en chirurgie thoracique	15	—	M. BAUMANN.
64. Anesthésie en chirurgie urologique..... — — oto-rhino-oculistique	16	—	P ^r COUVELAIRE. M ^{lle} DELAHAYE.
65. Anesthésie en neuro-chirurgie..... — — psychiatrie. Indications médicales de l'anesthésie	17	février	M. N. M. JACQUOT.
66. Évaluation du risque. Choix de l'anesthésie. Soins pré, per et post-opératoires chez les enfants, les vieillards, les alcooliques, les cardiaques	20	—	M. BAUMANN.
67. — d ^o — chez les diabétiques, chez les hyperthyroïdiens.....	21	—	M. BAUMANN.
68. — d ^o — chez les hépatiques, dans la chirurgie des malformations cardio-vasculaires.....	22	—	M. BAUMANN.
69. Surveillance de l'anesthésie par la tenue d'une feuille.	23	—	M. MAROGER.
70. Problèmes médico-légaux posés par l'anesthésie. Organisation de la pratique anesthésique et de la réanimation en France	24	—	P ^r MOULONGUET.

Les cours auront lieu à partir du jeudi 3 novembre, à 18 heures, à l'*Amphithéâtre Cruveilhier*. Ils sont destinés aux Docteurs en médecine français et étrangers, internes des hôpitaux et étudiants pourvus de 20 inscriptions.



ANESTHÉSIE
GÉNÉRALE
PAR
VOIE VEINEUSE

NESDONAL

ANESTHÉSIQUE 245 R.P.

Sel de sodium de l'acide-5-éthyl-5-1 méthyl-butyl-1 thiobarbiturique



SOMMEIL

profond et régulier

RÉVEIL

facile et agréable

AMPOULES DOSÉES A 0,50 ET 1g (BOITES DE 1)

ODETTE
ZEAU

SOCIÉTÉ PARISIENNE
POULENC
FRÈRES



D'EXPANSION CHIMIQUE
USINES
DU RHÔNE

21, RUE JEAN GOUJON - PARIS 8^e

